



Состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных локализованным раком почки

© Наталья Д. Ушакова^{1,2}, Елена М. Франциянц¹, Дмитрий А. Розенко¹,
Наталья Н. Попова^{1,2}, Егор А. Марыков¹, Андрей Д. Розенко²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

² ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Аннотация

Введение. Развитие злокачественного новообразования почки закономерно влияет на её функциональное состояние. При формировании опухоли происходит разрушение почечной ткани либо путём прямой инвазии в паренхиму, либо вследствие механического изменения архитектуры почки в результате сдавливания почечной паренхимы, собирательных трубочек, канальцев и нефронов. Кроме того, раковая опухоль может секретировать биологически активные вещества, которые в свою очередь оказывают опосредованное отрицательное влияние на функциональное состояние органа. В настоящее время установлена важная роль в развитии нефропатии различного генеза калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам. Вместе с тем их роль в формировании нарушений функционального состояния почек при опухолевом повреждении не изучена.

Цель исследования. Изучить изменения компонентов калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при локализованном раке почки.

Материалы и методы. Обследовали 45 больных с диагнозом рак почки T1N0M0 и 13 здоровых людей без онкологических заболеваний. Определение компонентов исследуемых систем проводили кинетическим методом после хроматографии плазмы крови и мочи на ДЭАЭ-сефадексе А-50 (Amersham Biosciences Corp., Швеция). Показатели ангиотензина-1, ренина, альдостерона и кортизола изучали непрямым методом радиоиммунного анализа. Статистическую обработку проводили с использованием программы StatSoft Statistica 8.0 (StatSoft Inc., IBM Corp., США) с применением критериев Стьюдента-Фишера. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Развитие рака почки сопровождается повышением активности калликреина в 2,3 раза и других трипсиновых протеаз с существенным дефицитом их ингибиторов на фоне снижения соотношения кортизол/ренин в 1,3 раза с повышением значения коэффициентов взаимодействия ренин/ангиотензин-1 в 2,9 раза, кортизол/ангиотензин-1 — в 2,3 раза по сравнению с нормальными значениями этих показателей ($p < 0,05$).

Заключение. Почечно-клеточный рак сопровождается нарушением локального метаболизма с формированием тубулоинтерстициальной дисфункции и смещением протеиназо-ингибиторного равновесия в сторону активации протеолиза.

Ключевые слова: калликреин-кининовая система; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; локализованный рак почки

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено этическим комитетом Ростовского научно-исследовательского онкологического института (Протокол № 24 от 27 ноября 2016 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: Н. Д. Ушакова — интерпретация результатов исследования, консультация; Е. М. Франциянц — научное редактирование текста; Д. А. Розенко — разработка дизайна исследования, анализ данных; Н. Н. Попова — обзор публикаций по теме исследования, написание статьи; Е. А. Марыков — обработка и анализ данных; А. Д. Розенко — клиническое сопровождение исследования; формирование групп и сбор данных.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Наталья Николаевна Попова; e-mail: natalyaanest@mail.ru

Поступила в редакцию: 07.04.2021. **Принята к публикации:** 12.10.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

Для цитирования: Ушакова Н. Д., Франциянц Е. М., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Марыков Е. А., Розенко А. Д. Состояние калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных локализованным раком почки. *Вестник урологии*. 2021;9(4):101–110. DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9–4–101–110.

The functional state of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems in patients with localized kidney cancer

© Nataliya D. Ushakova^{1,2}, Elena M. Frantsiyants¹, Dmitriy A. Rozenko¹,
Nataliya N. Popova^{1,2}, Egor A. Marykov¹, Andrey D. Rozenko²

¹ National Medical Research Centre for Oncology
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, 63 14th Liniya St.

² Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy Ln.

Abstract

Introduction. The development of a malignant tumor naturally affects renal function. During tumor formation, the renal tissue is destructed either by direct invasion into the parenchyma, or by mechanical change in the renal architecture caused by compression of the renal parenchyma, collecting ducts, tubules, and nephrons. In addition, a tumor can secrete biologically active substances, which have an indirect negative influence the functional state of the organ. Currently, it has been established that kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems play an important role in the development of nephropathy of various genesis. At the same time, these systems' role in the development of renal function disorders in the setting of tumor damage has not yet been studied.

Purpose of the study. To study changes in the components of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems in the case of localized kidney cancer.

Materials and methods. Forty-five patients diagnosed with T1N0M0 kidney cancer and 13 relatively healthy patients without cancer were examined. The determination of the components of the systems under study was carried out by the kinetic method after chromatography of blood plasma and urine using DEAE-Sephadex A-50 (Amersham Biosciences Corp., Sweden). The indices of angiotensin-1, renin, aldosterone, and cortisol were studied by an indirect method of radioimmunoassay. Statistical processing was carried out using Statistica 8.0 software (StatSoft Inc., IBM Corp., USA) by means of the Student-Fisher test ($p < 0.05$).

Results. The development of kidney cancer is accompanied by a 2.3-fold increase in the activity of kallikrein and other trypsin proteases with a significant deficiency of their inhibitors ($p < 0,05$). Against this background, there is a 1.3-fold decrease in the cortisol/renin ratio from a 2.9-fold and 2.3-fold increase in the values of the renin/angiotensin-I and cortisol/angiotensin-I interaction ratios, respectively, compared with the normal values of these indicators ($p < 0,05$).

Conclusions. Renal cell carcinoma is accompanied by trespassing of local metabolism with the formation of tubulointerstitial dysfunction and a shift of the proteinase-inhibitory balance towards proteolytic activation.

Keywords: kallikrein-kinin system; renin-angiotensin-aldosterone system; localized kidney cancer

Financing. The study was supported by the National Medical Research Center for Oncology. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov Research Oncological Institute (Protocol No. 24 dated November 27, 2016). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contributions: Nataliya D. Ushakova — data analysis, critical review; Elena M. Frantsiyants — scientific editing; Dmitriy A. Rozenko — research conception, research design development, data analysis; Nataliya N. Popova — literature review, drafting the manuscript; Egor A. Marykov — data analysis, data interpretation; Andrey D. Rozenko — data acquisition, research design development, clinical support.

✉ **Corresponding author:** Nataliya N. Popova; e-mail: natalyaanest@mail.ru

Received: 04/07/2021. **Accepted:** 10/12/2021. **Published:** 12/26/2021.

For citation: Ushakova N.D., Frantsiyants E.M., Rozenko D.A., Popova N.N., Marykov E.A., Rozenko A.D. The functional state of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin-aldosterone systems in patients with localized kidney cancer. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):101–110. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308–6424–2021–9-4–101–110.

Введение

В настоящее время известно, что формирование злокачественного новообразования в почке закономерно влияет на её функциональное состояние. Взаимосвязь нарушений почечной функции и онкогенеза может быть обусловлена комбинацией нескольких механизмов. При формировании опухоли происходит разрушение почечной ткани либо путем прямой инвазии в паренхиму,

либо вследствие механического изменения архитектуры почки в результате сдавливания почечной паренхимы, собирательных трубочек, канальцев и нефронов. Кроме того, раковая опухоль может секретировать биологически активные вещества, которые в свою очередь оказывают опосредованное отрицательное влияние на функциональное состояние органа [1, 2].

При развитии опухоли в почечной парен-

химии в первую очередь страдает структурно-функциональная единица почки нефрон. При этом значительную роль в формировании нефропатии играет калликреин-кининовая система (ККС) [3]. Она является функциональным посредником между системами свёртывания крови и фибринолиза, способствует активации системы комплемента и ренин-ангиотензивной системы. ККС влияет на состояние микроциркуляции, почечную экскрецию электролитов и воды, способствует высвобождению биологически активных веществ, участвует в регулировании общего системного и локального почечного кровотока и т. д. Резкое повышение калликреина или недостаточность ингибиторного потенциала крови могут быть причиной возникновения порочного круга, поддерживающего либо усиливающего патологические реакции на системном и локальном уровнях. Дисбаланс между активностью протеолитических ферментов и ингибиторов протеолиза во многом определяет конечный эффект действия ККС, её адаптационную, патогенетическую роль при различных тубулоинтерстициальных заболеваниях почек [4, 5, 6, 7]. Вместе с тем роль изменений почечной калликреин-кининовой системы в формировании нарушений функционального состояния почек при опухолевом повреждении не изучена.

В настоящее время существенное значение в формировании функциональных нарушений почек различного генеза придаётся ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), которая непосредственно участвует в регуляции клубочковой фильтрации. Так, ренин оказывает влияние на запуск каскада реакций с образованием ангиотензинов, которые обладают сосудосуживающим действием, уменьшая объём крови в фильтрационном барьере нефрона, и стимулируют синтез альдостерона. Секреция ренина в большей части контролируется эндокринным механизмом обратной связи с непосредственным активирующим действием калликреина [5, 8]. Ангиотензин-превращающие ферменты (АПФ) преобразуют ангиотензин-I в ангиотензин-II с одновременным разрушением брадикинина, который обладает сосудорасширяющим и гипотензивным действием. Альдостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников участвует в регуляции баланса ионов K^+ , Na^+ , H^+ и NH_4^+ [9]. Доказанным фактом является

роль кортизола при злокачественных новообразованиях, который активирует эндогенные защитные механизмы и в то же время сдерживает эти же механизмы, чтобы предупредить чрезмерную реакцию, приводящую к повреждению или гибели клеток [10].

В ряде исследований показано, что развитие структурно-функциональных нарушений органа неизбежно ассоциируется со сложными и, возможно, разнонаправленными изменениями различных компонентов РААС. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что альдостерон, ангиотензин-I и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования почечных нарушений [11, 12, 13]. Следует подчеркнуть, что РААС и ККС «работают» в тесном контакте, уравновешивая друг друга благодаря общим для них ферментам — плазменным калликреинам и кининазам [14].

Цель исследования: изучить изменения компонентов калликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при локализованном раке почки.

Материалы и методы

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «Ростовского научно-исследовательского онкологического института», который с 2020 года является «Национальным медицинским исследовательским центром онкологии» МЗ России (Протокол № 24 от 27.11.2016 года). Критерии включения в исследование — возраст старше 18 лет, нормальные показатели креатинина крови и/или скорости клубочковой фильтрации, отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии. Критерии исключения — возраст до 18 лет, исходно повышенный уровень креатинина крови и/или сниженная скорость клубочковой фильтрации, декомпенсированная сопутствующая патология.

Основную группу исследования составили 45 больных (25 мужчин и 20 женщин) с диагнозом рак почки в стадии $T_1N_0M_0$, находившихся на обследовании и лечении в период с 2016 по 2018 годы. Средний возраст пациентов в группе составил $55,6 \pm 7,8$ года. В контрольную группу вошли 13 относительно здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний, средний возраст которых составил $54,2 \pm 6,9$ года.

Группы исследования по возрасту, полу, наличию в анамнезе клинически значимых сопутствующих соматических заболеваний были сопоставимы. Все больные и относительно больные люди дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Наряду с общеклиническим обследованием всем больным проводили исследования компонентов ККС и РААС. Показатели калликреина определяли кинетическим методом после хроматографии плазмы крови и мочи на ДЭАЭ-сефадексе А-50 (Amersham Biosciences Corp., Швеция) с последующей оценкой его активности в реакции с этиловым эфиром N- α -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) в качестве субстрата (Sigma-Aldrich Pty Ltd., США). Содержание прекаликреина исследовали в той же неадсорбированной фракции плазмы крови и мочи с последующей активацией прекаликреина трипсином и оценкой его количества в реакции с БАЭЭ. Активность калликреина и содержание прекаликреина выражали в миллиединицах на 1 мл плазмы крови (мед/мл), где «мед» — количество фермента, гидролизующего 1 мкМ БАЭЭ за 1 минуту при 25 °С [15]. Суммарную активность трипсиноподобных протеиназ определяли кинетическим методом, в тех же условиях, без фракционирования с субстратом БАЭЭ против того же контроля на реактивы. Активность трипсиновых протеиназ выражали в миллиэстеразных единицах (мЭЕ) гидролизованного БАЭЭ за 1 минуту. Активность кининразрушающего фермента карбоксипептидазы N (кининазы 1) определяли кинетическим методом в цельной плазме крови и моче по скорости гидролиза гиппурил-L-лизина в присутствии ионов кобальта в течение 20 минут при 37 °С и выражали в мкМ/мл исследуемой жидкости за 1 минуту (плазма крови, моча) [15]. Измерение кинетики реакций выполняли на двухлучевом спектрофотометре «HITACHI U-2900 IIO UV Solutions» («Hitachi», Япония) в термостатированных кюветах. Определение ингибиторов α -1-протеиназного ингибитора и α -2-макроглобулина в плазме крови пациентов проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов. Показатели ангиотензина-1, ренина, альдостерона и кортизола изучали непрямым методом радиоиммунного анализа.

Методы статистической обработки. Статистическую обработку проводили с использованием программы StatSoft Statistica 8.0 (StatSoft Inc., IBM Corp., США) с применением критериев Стьюдента-Фишера. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Содержание компонентов калликреин-кининовой системы (трипсиновых протеиназ и плазменных ингибиторов протеолиза) в плазме крови у больных локализованным почечно-клеточным раком до начала противоопухолевого лечения и у здоровых людей представлены в таблице 1.

У больных ПКР зафиксированы достоверные различия в плазменном составе крови в сравнении со здоровыми людьми. Так, на фоне сниженного практически в 2 раза относительно нормальных величин содержания прекаликреина активация калликреина по сравнению с нормальными значениями была повышена в 2,3 раза ($p < 0,05$). Это сопровождалось повышенной активностью карбоксипептидаз (в 1,4 раза), являющихся ангиотензин-превращающими ферментами ($p < 0,05$).

Учитывая, что калликреин является острофазовым гликопротеином, который через брадикинин, опосредованно регулирует процесс фильтрации мочи, нами была изучена его активность в соотношениях с другими протеиназами трипсинового типа. Как видно, у больных локализованным ПКР отмечено синхронное увеличение общей активности трипсиновых протеиназ в 2,6 раза и других трипсиновых протеиназ (ТП) плазмы крови в 3,0 раза по сравнению с нормальными значениями этих показателей ($p < 0,05$). Показатели активного калликреина в общей активности трипсиновых протеиназ в среднем составляли 9%.

К наиболее значимым плазменным ингибиторам протеолитических ферментов крови относятся α -1-протеиназный ингибитор (α -1 ПИ) и α -2-макроглобулин (α -2 М), которые характеризуются взаимозаменяемостью и тормозят активность ферментов в разной степени. Как следует из приведенных данных, у больных локализованным ПКР в плазме крови наблюдали снижение активности α -1-протеиназного ингибитора и α -2-макроглобулина в 2,3 и 1,9 раза соответственно в сравнении с нормальными

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1. Показатели калликреин-кининовой системы в плазме крови у больных локализованным раком почки до начала лечения и здоровых людей ($M \pm m$, min — max)

Table 1. Serum indicators of the kallikrein-kinin system in patients with localized kidney cancer before treatment and healthy participants ($M \pm m$, min — max)

Показатель <i>Indicator</i>	Здоровые <i>Healthy</i> (n = 17)	Рак почки <i>Kidney cancer</i> (n = 45)	p
Прекалликреин (Ед/мл) <i>Prekallikrein (U/ml)</i>	276,7 ± 19,1	136,1 ± 10,21 ¹ (61,2–181,8)	0,01
Калликреин (Ед/мл) <i>Kallikrein (U/ml)</i>	48,4 ± 3,1	108,2 ± 9,7 ¹ (149,0–998,8)	0,03
Ангиотензин-превращающие ферменты (мкМ/мл) <i>Angiotensin converting enzymes (μM/ml)</i>	0,680 ± 0,10	0,980 ± 0,10 ¹ (0,7–1,2)	0,02
Общая активность трипсиновых протеиназ (Ед/мл) <i>Total activity of trypsin proteinases (U/ml)</i>	389,0 ± 25,1	1104,0 ± 96,7 ¹ (774–1188)	0,02
Трипсиновые протеиназы (Ед/мл) <i>Trypsin proteinases (U/ml)</i>	349,4 ± 23,4	1049,0 ± 69,1 ¹ (473,8–1584)	0,02
α-1-протеиназный ингибитор (ИЕ/мл) <i>α-1-proteinase inhibitor (IU/ml)</i>	25,2 ± 1,5	11,0 ± 0,9 ¹ (6,8–13,7)	0,01
α-2-макроглобулин (ИЕ/мл) <i>α-2-macroglobulin (IU/ml)</i>	4,566 ± 0,400	1,984 ± 0,200 ¹ (1,7–2,98)	0,01
Коэффициенты взаимодействия <i>Interaction coefficients</i>			
ПК/К <i>PK/K</i>	6,2 ± 0,4	1,4 ± 0,1 ¹	0,02
К/АПФ <i>K/ACE</i>	69,5 ± 4,1	98,6 ± 8,7 ¹	0,02
ОАТП/К <i>TATP/K</i>	8,1 ± 0,5	11,1 ± 1,0 ¹	0,01
К/α-2 М <i>K/α-2 M</i>	10,5 ± 0,7	50,5 ± 4,1 ¹	0,03
α-1 ПИ/α-2 М <i>α-1PI/α-2 M</i>	7,1 ± 0,3	5,3 ± 0,5 ¹	0,02

Примечания: 1)¹ — достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). 2) ПК — прекалликреин; К — калликреин; АПФ — ангиотензин-превращающие ферменты; ОАТП — общая активность трипсиновых протеиназ; ТП — трипсиновые протеиназы; α-1 ПИ — α-1-протеиназный ингибитор; α-2 М — α-2-макроглобулин; ИЕ — ингибиторные единицы.

Notes: 1)¹ — significant differences in comparison with healthy participants ($p < 0,05$). 2) PK — prekallikrein; K — kallikrein; ACE — angiotensin converting enzymes; OATP — total activity of trypsin proteinases; TP — trypsin proteinases; α-1PI — α-1-proteinase inhibitor; α-2M — α-2-macroglobulin; IE — inhibitor units.

значениями ($p < 0,05$). Формирование протеиназо-ингибиторного дисбаланса с активацией процессов протеолиза подтверждено более высоким значением коэффициента взаимодействия калликреин/α-2 М и низким — α-1 ПИ/α-2 М в сравнении с нормальными показателями ($p < 0,05$).

При исследовании изучаемых показателей в моче картина изменений была идентична изменениям в крови (табл. 2). Исходный уровень калликреина в моче больных ПКР в 3,8 раза

и прекалликреина в 1,6 раза выше в сравнении с группой здоровых ($p < 0,05$). Абсолютные значения трипсиновых протеаз были значительно выше у больных ПКР, а показатели ингибиторов протеолиза — ниже по сравнению с нормальными показателями. Общая активность трипсиновых протеаз превышала значение доноров в 2,4 раза, трипсиновые протеиназы увеличены в среднем в 2 раза ($p < 0,05$). Также у этих больных отмечали более высокие коэффициенты ТП/α-1 ПИ и калликреин/α-2 М.

Таблица 2. Показатели калликреин-кининовой системы в моче у больных локализованным раком почки до начала лечения и здоровых людей ($M \pm m$, min — max)

Table 2. Urine indicators of the kallikrein-kinin system in patients with localized kidney cancer before treatment and healthy respondents ($M \pm m$, min — max)

Показатель <i>Indicator</i>	Здоровые <i>Healthy</i> (n = 17)	Рак почки <i>Kidney cancer</i> (n = 45)	p
Прекалликреин (Ед/мл) <i>Prekallikrein (U/ml)</i>	253,4 ± 17,2	409,7 ± 30,8 ¹ (356,3–508,1)	0,01
Калликреин (Ед/мл) <i>Kallikrein (U/ml)</i>	54,4 ± 3,3	212,6 ± 16,6 ¹ (196,3–261,8)	0,01
Ангиотензин-превращающие ферменты (мкМ/мл) <i>Angiotensin converting enzymes (μM/ml)</i>	0,431 ± 0,03	1,243 ± 0,09 ¹ (1,0–1,4)	0,03
Общая активность трипсиновых протеиназ (Ед/мл) <i>Total activity of trypsin proteinases (U/ml)</i>	486,5 ± 30,2	1202,0 ± 91,3 ¹ (744–2958)	0,01
Трипсиновые протеиназы (Ед/мл) <i>Trypsin proteinases (U/ml)</i>	434,1 ± 27,4	988,4 ± 72,1 ¹ (657–1489)	0,02
α-1-протеиназный ингибитор (ИЕ/мл) <i>α-1-proteinase inhibitor (IU/ml)</i>	31,8 ± 2,1	15,9 ± 1,4 ¹ (8,2–24,6)	0,01
α-2-макроглобулин (ИЕ/мл) <i>α-2-macroglobulin (IU/ml)</i>	7,480 ± 0,50	5,407 ± 0,40 ¹ (2,6–6,3)	0,01
Коэффициенты взаимодействия <i>Interaction coefficients</i>			
ПК/К <i>PK/K</i>	5,7 ± 0,4	1,9 ± 0,2 ¹	0,03
К/АПФ <i>K/ACE</i>	127,0 ± 8,2	171,5 ± 14,4 ¹	0,01
ОАТП/К <i>OATP/K</i>	11,2 ± 0,8	5,6 ± 0,5 ¹	0,02
К/α-2 М <i>K/α-2 M</i>	10,8 ± 0,7	39,6 ± 2,9 ¹	0,02
α-1 ПИ/α-2 М <i>α-1PI/α-2 M</i>	4,2 ± 0,3	3,2 ± 0,2 ¹	0,01
ТП/α-1 ПИ <i>TP/α-1PI</i>	13,7 ± 0,9	74,5 ± 5,5 ¹	0,03

Примечания: 1)¹ — достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). 2) ПК — прекалликреин; К — калликреин; АПФ — ангиотензин-превращающие ферменты; ОАТП — общая активность трипсиновых протеиназ; ТП — трипсиновые протеиназы; α-1 ПИ — α-1-протеиназный ингибитор; α-2 М — α-2-макроглобулин; ИЕ — ингибиторные единицы.

Notes: 1)¹ — significant differences in comparison with healthy participants ($p < 0,05$). 2) PK — prekallikrein; K — kallikrein; ACE — angiotensin converting enzymes; OATP — total activity of trypsin proteinases; TP — trypsin proteinases; α-1PI — α-1-proteinase inhibitor; α-2M — α-2-macroglobulin; IE — inhibitor units.

Результаты исследования показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кортизола у больных ПКР до начала противоопухолевого лечения и здоровых представлены в таблице 3.

Согласно результатам исследования, у всех больных, вошедших в настоящее исследование, на фоне снижения соотношения кортизол/ренин в 1,3 раза регистрировали повышенные значения коэффициентов

взаимодействия ренин/АТ-1 в 2,9 раза, кортизол/ангиотензин-1 — в 2,3 раза и альдостерон/ангиотензин-1 — в 1,2 раза по сравнению с нормальными значениями этих показателей ($p < 0,05$).

Обсуждение

Впервые у больных локализованным почечно-клеточным раком проведено комплексное исследование компонентов кал-

Таблица 3. Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кортизола у больных локализованным раком почки до начала лечения и здоровых людей ($M \pm m$, min — max)

Table 3. Serum indicators of the renin-angiotensin-aldosterone system and cortisol in patients with localized kidney cancer before treatment and in healthy participants ($M \pm m$, min — max)

Показатель <i>Indicator</i>	Здоровые <i>Healthy</i> (n = 17)	Рак почки <i>Kidney cancer</i> (n = 45)	p
Ренин (нг/мл/час) <i>Renin (ng/ml/h)</i>	0,649 ± 0,059	2,100 ± 0,160 ¹ (0,2–2,9)	0,02
АТ-I (нг/мл) <i>AT-I (ng/ml)</i>	0,224 ± 0,019	0,289 ± 0,029 ¹ (0,15–0,41)	0,02
Альдостерон (пг/мл) <i>Aldosterone (pg/ml)</i>	28,09 ± 2,80	45,69 ± 3,78 ¹ (19,4–136)	0,01
Кортизол (мм/л) <i>Cortisol (mm/L)</i>	386,9 ± 24,2	743,2 ± 57,1 ¹ (584-12-68,5)	0,01
Коэффициенты взаимодействия <i>Interaction coefficients</i>			
К/Ренин <i>K/Renin</i>	75,1 ± 0,5	59,7 ± 7,1 ¹	0,03
Ренин/АТ-I <i>Renin/AT-I</i>	2,7 ± 0,3	8,3 ± 4,1 ¹	0,01
К/АТ-I <i>K/AT-I</i>	217,1 ± 46,1	503,1 ± 67,8 ¹	0,02
Альдостерон/АТ-I <i>Aldosterone/AT-I</i>	130,0 ± 44,2	152,1 ± 66,1 ¹	0,01
Кортизол/АТ-I <i>Cortisol/AT-I</i>	1745,0 ± 111,6	2565,0 ± 120,4 ¹	0,01

Примечание: 1)¹ — достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). 2) К — калликреин; АТ-I — ангиотензин-I.
Notes: 1)¹ — significant differences in comparison with healthy participants ($p < 0.05$). 2) K — kallikrein; AT-I — angiotensin-I.

ликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

В итоге проведенного исследования калликреин-кининовой системы у больных локализованным почечно-клеточным раком до проведения противоопухолевого лечения и показателями здоровых людей установлены значимые различия.

Известно, что калликреин — протеолитический фермент, который относится к сериновым протеиназам трипсинового типа с приоритетом в белковом метаболизме и реализацией с наименьшими затратами энергии в реакции протеолиза [5, 7, 16, 17]. При изучении исходных данных прекалликреина и калликреина сыворотки крови выявили показатели, которые существенно отличались от нормы более высокими значениями. Следует предположить компенсаторную направленность происходящих изменений, поскольку в условиях почечной дисфункции

повышение активности калликреина обеспечивает необходимое сохранение кровотока и экскреции натрия в жизнеспособных нефронах. По данным различных источников определено, что значительный рост калликреина и/или снижение ингибиторного потенциала крови может стать причиной возникновения патологических реакции на локальном и системном уровнях при различных тубулоинтерстициальных заболеваниях почек [4, 5, 6, 7].

В настоящее время ряд исследований отражает общий механизм гуморальной регуляции протеолитических систем при помощи ингибиторов протеиназ [4, 5, 18]. Увеличение общей активности трипсиновых протеиназ плазмы крови по сравнению с нормальными значениями, зафиксированными в нашем исследовании, согласуются с современными данными литературы о взаимозависимости всех трипсиновых протеиназ с возможностью активировать друг друга [5].

Известно, что недостаточность α -1-протеиназного ингибитора провоцирует цитолитическое действие протеиназ с нерегулируемым протеолизом и повреждением нефрона [4, 5, 16, 18]. Наши результаты исследования согласуются с данными ряда авторов, которые отмечают закономерный факт активации протеиназ трипсинового типа при патологии онкологического характера. При этом активация протеолиза и изменение протеиназо-ингибиторного равновесия крови являются факторами, способствующими нарушению целостности капиллярного эндотелия, внутреннего листка капсулы Шумлянско-Боумана и базальной мембраны [18, 19]. В результате происходящих нарушений барьерная функция для белков крови практически отсутствует. Кроме того, лизирующее действие протеиназ ингибирует канальцевую реабсорбцию, а разрушенные канальцевые структуры не препятствуют попаданию белков крови во вторичную мочу, что было зафиксировано в нашем исследовании.

В результате исследования также установлено, что у больных локализованным раком почки в крови наблюдается повышенная активность калликреина и трипсиновых протеаз с существенным дефицитом основных их ингибиторов α -1-протеиназного ингибитора и α -2-макроглобулина. Выявлен повышенный коэффициент взаимодействия калликреин/ α -2 М и снижение α -1 ПИ/ α -2 М по сравнению с группой «здоровых». Для α -2-макроглобулина характерна полифункциональность действия, так ингибитор нейтрализует активированные протеиназы крови при отсутствии резервов других плазменных ингибиторов, блокирует протеолитическую активность протеиназ всех классов. Снижение активности α -2-макроглобулина полностью нарушает физиологический баланс с процессом протеолиза в приоритете.

Результаты исследования дают осно-

вание предполагать, что эти изменения, вероятнее всего, связаны с развитием злокачественного новообразования в почке.

Функциональные нарушения в виде дисбаланса активности протеолитических ферментов и ингибиторов протеолиза определяют конечный эффект действия калликреин-кининовой системы и определяют её роль в формировании нефропатии, тем самым предопределяя прогноз и течение заболевания на этапах противоопухолевого лечения. Иными словами, функциональное состояние почечной паренхимы и выявление ранних признаков метаболической дисфункции почек в конечном счёте может оказаться важным фактором, с точки зрения возможности развития почечной недостаточности, при проведении радикального хирургического лечения [20].

В результате исследования установлено, что у всех больных ПКР уровни ренина, ангиотензина-I, альдостерона, кортизола в крови по сравнению с нормальными показателями были значительно повышены, что, вероятно, является закономерной компенсаторной реакцией в ответ на стресс, связанный с развитием онкологического процесса.

Выявленные в исследовании изменения равновесия в соотношениях компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кортизола свидетельствуют о нарушении регуляции механизмов адаптации при почечно-клеточном раке.

Заключение

Локализованный почечно-клеточный рак сопровождается формированием тубуло-интерстициальной дисфункции, смещением протеиназо-ингибиторного равновесия в сторону активации протеолиза, дисрегуляцией механизмов адаптации, нарушением локального метаболизма в почках.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Комяков Б. К., Шломин В. В., Гулиев Б. Г., Замятин С. А., Гончар И. С., Товстуха Д. В. Резекция опухоли почки in situ в условиях ее длительной ишемии. *Онкоурология*. 2014;10(2):22–25. DOI: 10.17650/1726–9776–2014–10–2–22–25.
- 2 Donin NM, Suh LK, Barlow L, Hruby GW, Newhouse J, McKiernan J. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;109(3):379–83. DOI: 10.1111/j.1464–410X.2011.10331.x.

REFERENCES

- 1 Komyakov B. K., Shlomin V. V., Guliev B. G., Zamyatin S. A., Gonchar I. S., Tovstukha D. V. In situ renal tumor resection during its long-term ischemia. *Cancer Urology*. 2014;10(2):22–25. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726–9776–2014–10–2–22–25.
- 2 Donin NM, Suh LK, Barlow L, Hruby GW, Newhouse J, McKiernan J. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;109(3):379–83. DOI: 10.1111/j.1464–410X.2011.10331.x.

- 3 Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., А.Н. Шевченко И.В.К., Трипитаки Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23. eLIBRARY ID: 23909234.
- 4 Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):92–6. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.
- 5 Яровая Г.А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее (к 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015;41(3):275–291. DOI: 10.7868/S0132342315030112.
- 6 Maslov A.A., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L., Malinin S.A. Trypsin-like proteinases, kinin system and inhibitors in blood plasma of patients with stomach cancer or splenic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15suppl):e15102-e15102.
- 7 Avgeris M, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs) as emerging therapeutic targets: focus on prostate cancer and skin pathologies. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(7):801–18. DOI: 10.1517/14728222.2016.1147560.
- 8 Zou X, Zhang XX, Liu XY, Li R, Wang M, Wu WJ, Sui Y, Zhao HL. Renal kallikrein activation and renoprotection after dual blockade of renin-angiotensin system in diet-induced diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:310645. DOI: 10.1155/2015/310645.
- 9 Шарাপова В.И., Титова В.Г., Потеряева О.Н. *Биохимия гормонов и гормоноподобных регуляторов*. Новосибирск: НГМУ; 2012.
- 10 Sannes TS, Jensen SE, Dodd SM, Kneipp SM, Garey Smith S, Patidar SM, Marsiske MM, Lutgendorf SM, Morgan LS, Pereira DB. Depressive symptoms and cortisol variability prior to surgery for suspected endometrial cancer. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(2):241–9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.06.001.
- 11 Карабаева А.Ж., Каюков И.Г., Есяян А.М., Смирнов А.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2006;10(4):43–47. eLIBRARY ID: 11637278.
- 12 Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689–97. DOI: 10.1056/NEJMra000050.
- 13 Nishi EE, Bergamaschi CT, Campos RR. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):479–84. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079889.
- 14 Alpern R.J., Orson W., Moe O.W., Caplan M., Eds. *Seldin and Giebisch's/The Kidney. Physiology & Pathophysiology*. 2 vol. set, 5ed. Elsevier; 2013.
- 15 Пасхина Т.С. *Современные методы диагностики в биохимии*. М.: Медицина. 1987.
- 16 Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Кит О.И., Розенко Д.А., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Погорелова А.Ю., Черярина Н.Д., Козлова Л.С. Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака. *Общая реаниматология*. 2017;13(6):38–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-38-47.
- 17 Borgoño CA, Michael IP, Komatsu N, Jayakumar A, Kapadia R, Clayman GL, Sotiropoulou G, Diamandis EP. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. *J Biol Chem*. 2007;282(6):3640–52. DOI: 10.1074/jbc.M607567200.
- 3 Kit O.I., Franciyanc E.M., Dimiriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental & clinical urology*. 2015;(1):20–23. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23909234.
- 4 Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):92–6. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.
- 5 Yarovaya G.A., Neshkova E.A. Kallikrein Kinin System. Long History and Present. (To 90th Anniversary of Discovery of the System). *Bioorganicheskaya khimiya*. 2015;41(3):275–291. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0132342315030112.
- 6 Maslov A.A., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L., Malinin S.A. Trypsin-like proteinases, kinin system and inhibitors in blood plasma of patients with stomach cancer or splenic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15suppl):e15102-e15102.
- 7 Avgeris M, Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs) as emerging therapeutic targets: focus on prostate cancer and skin pathologies. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(7):801–18. DOI: 10.1517/14728222.2016.1147560.
- 8 Zou X, Zhang XX, Liu XY, Li R, Wang M, Wu WJ, Sui Y, Zhao HL. Renal kallikrein activation and renoprotection after dual blockade of renin-angiotensin system in diet-induced diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:310645. DOI: 10.1155/2015/310645.
- 9 Sharapova V.I., Titova V.G., Poteryaeva O.N. *Biochemistry of hormones and hormone-like regulators*. Novosibirsk: NGMU; 2012. (In Russ.).
- 10 Sannes TS, Jensen SE, Dodd SM, Kneipp SM, Garey Smith S, Patidar SM, Marsiske MM, Lutgendorf SM, Morgan LS, Pereira DB. Depressive symptoms and cortisol variability prior to surgery for suspected endometrial cancer. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(2):241–9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.06.001.
- 11 Karabaeva A.Zh., Kayukov I.G., Essaian A.M., Smirnov A.V. Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2006;10(4):43–47. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11637278.
- 12 Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689–97. DOI: 10.1056/NEJMra000050.
- 13 Nishi EE, Bergamaschi CT, Campos RR. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):479–84. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079889.
- 14 Alpern R.J., Orson W., Moe O.W., Caplan M., Eds. *Seldin and Giebisch's/The Kidney. Physiology & Pathophysiology*. 2 vol. set, 5ed. Elsevier; 2013.
- 15 Paskhina TS. *Modern diagnostic methods in biochemistry*. Moscow: Medicine; 1987. (In Russ.).
- 16 Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Kit O.I., Rozenko D.A., Dimitriadi S.N., Shevchenko A.N., Pogorelova Y.Yu., Cheryarina N.D., Kozlova L.S. The Dynamics of Acute Renal Impairment Markers During a Surgery for Kidney Cancer. *General Reanimatology*. 2017;13(6):38–47. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-38-47
- 17 Borgoño CA, Michael IP, Komatsu N, Jayakumar A, Kapadia R, Clayman GL, Sotiropoulou G, Diamandis EP. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. *J Biol Chem*. 2007;282(6):3640–52. DOI: 10.1074/jbc.M607567200.

- 18 Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Джабаров Ф. Р., Розенко Л. Я., Колычева Е. В., Чугунова Н. С. Исследование трипсиноподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови больных раком носоглотки в динамике лучевого лечения. *Паллиативная медицина*. 2013;(1):31–36. eLIBRARY ID: 18925166.
- 19 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–89. DOI: 10.1210/jc.2015–1710.
- 20 Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология*. 2015;11(3):34–39. DOI: 10.17650/1726–9776–2015–11–3–34–39.
- 18 Frantziyantz E. M., Kozlova L. S., Dzhabarov F. R., Rosenko L. Y., Kolycheva E. V., Chugunova N. S. Study of tripsin-like proteinases and their inhibitors in patients with cancer of nasopharynx in the dynamics of radiotherapy. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2013;(1):31–36. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18925166.
- 19 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–89. DOI: 10.1210/jc.2015–1710.
- 20 Kit O. I., Frantsiyants E. M., Dimitriadi S. N., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A. Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer. *Cancer Urology*. 2015;11(3):34–39. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726–9776–2015–11–3–34–39.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья Дмитриевна Ушакова — доктор медицинских наук, профессор; врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, заведующая кабинетом экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>
e-mail: ndu2000@rambler.ru

Франциянц Елена Михайловна — доктор биологических наук, профессор; заместитель генерального директора по науке ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
e-mail: super.gormon@yandex.ru

Дмитрий Александрович Розенко — кандидат медицинских наук; заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>
e-mail: rz067@yandex.ru

Наталья Николаевна Попова — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
e-mail: natalyaanest@mail.ru

Егор Андреевич Марыков — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8516-9646>
e-mail: dr.egoeandreevich@gmail.ru

Андрей Дмитриевич Розенко — ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
г. Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4957-7997>
e-mail: adrozenkot@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nataliya D. Ushakova — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Division; Head, Extracorporeal Hemocorrection Unit, National Medical Research Centre for Oncology; Prof., Dept. of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>
e-mail: ndu2000@rambler.ru

Elena M. Frantsiyants — Dr.Sc. (Biol), Full Prof.; Deputy General Director for Science, National Medical Research Center for Oncology
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
e-mail: super.gormon@yandex.ru

Dmitry A. Rozenko — M. D., Cand.Sc. (Med); Head, Anesthesiology and Intensive Care Division, National Medical Research Centre for Oncology
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>
e-mail: rz067@yandex.ru

Natalia N. Popova — M. D., Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Division, National Medical Research Centre for Oncology; Assist., Dept. of Oncology, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
e-mail: natalyaanest@mail.ru

Egor A. Marykov — M. D., Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Division, National Medical Research Centre for Oncology
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8516-9646>
e-mail: dr.egoeandreevich@gmail.ru

Andrey D. Rosenko — Resident, Dept. of Urology and Reproductive Human Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course) Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4957-7997>
e-mail: adrozenkot@yandex.ru