

Kalinin E.V. A condition macrophagal englobing system at relapses of cancer of rectum //Український медичний альманах. - 2003. - Том 6, № 2. - С. 20-23.

The estimation of meaning of parameters macrophagal englobing system (MES) was carried out at relapses of a cancer of a rectum (CR). Was fixed, that at CR has a place downstroke of activity MES, that can promote development of relapses CR.

Key words: a cancer of a rectum, relapses, macrophagal englobing system

Надійшла 01.12.2002 р.

УДК 577.156.1: 547.815

© Кишкан І.Г., *Роговий Ю.Є., Косуба Р.Б., 2003

ВПЛИВ КСАНТИНОЛУ НІКОТИНАТУ НА ПРОЦЕСИ НЕОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ Кишкан І.Г., *Роговий Ю.Є., Косуба Р.Б.

Кафедра фармакології (зав. - д.мед.н. І.І.Заморський), *кафедра патологічної фізіології (зав. – проф. В.Ф.Мислицький)
Буковинська державна медична академія

Ключові слова: ксантинолу нікотинат, необмежаний протеоліз, щури.

Вступ. Основними чинниками розвитку хронічних патологічних процесів нирок є порушення гемореологічних властивостей з тромбоутворенням [6] та пригнічення тканинного протеолізу [2] з активацією фібропластичних змін [12] і внутрішньонирковим колагеногенезом [7, 10], що призводить до зниження фільтраційно-реабсорбційних можливостей нирок.

Для попередження прогресування пошкоджень функціонального стану нирок застосовують комбінований препарат теофіліну з ніотиною кислотою - ксантинолу нікотинат (компламін, ксавін, теонікол), який, покращуючи периферичний кровообіг [11], в тому числі в нирках [5], збільшує постачання кисню до пошкоджених тканин, покращує окисно-відновні процеси [1].

Достатньо повно вивчені судинорозширювальні [11], антиагрегантні [8], фібринолітичні [4], діуретичні [4, 5], антиоксидантні [8] та антигіпоксичні [1] властивості ксантинолу нікотинату. Роль щодо впливу препарату на тканинну протеолітичну активність не виявлено, хоча досить часто хронічні патологічні стани, особливо в нирках та печінці, супроводжуються пригніченням процесів тканинного протеолізу і розростанням сполучної тканини [10].

Мета дослідження - з'ясувати вплив ксантинолу нікотинату на стан необмеженого протеолізу плазми крові, сечі, тканин нирок та печінки.

Матеріал і методи дослідження. Досліді проведено на 36 статевозрілих щурах масою 120-160 г, яким впродовж 7-ми днів вводили внутрішньочеревинно ксантинолу нікотинат (фармацевтичне об'єднання „Галичфарм”) у дозі 3 мг/кг в об'ємі 0,5 мл/100 г. Контрольним тваринам в аналогічному об'ємі вводили розчинник. Сечу у тварин збирали впродовж 2 год після перорального водного (дистильована вода) навантаження в об'ємі 5% від маси тіла. Евтаназію тварин проводили під нембуталовим наркозом (40 мг/кг). Наважки органів (до 100 мг) тканин печінки, нирок (кіркова, мозкова речовини, сосочок) гомогенізували в боратному буфері.

Протеолітичну активність плазми крові, сечі та тканин досліджуваних органів визначали за методом [9] з використанням азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Simko Ltd., Львів, Україна). Лізис низькомолекулярних білків оцінювали за допомогою азоальбуміну, високомолекулярних - за

азоказеїном, активність колагенази - за азоколом.

Принцип методу полягає в тому, що при інкубації азосполук з гомогенатами тканин, що містять протеолітичні ензими та їх інгібітори, звільняється азобарвник. Протеолітична активність оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі, інтенсивність якого визначається спектрофотометрично при довжині хвилі 440 нм. Стандартизація показників досягається перерахуванням одиниць екстинції на час інкубації на 1,0 маси тканини. Статистичний аналіз результатів проведено методом параметричної статистики за допомогою програми “Statdratics” (США).

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що ксантинолу нікотинат істотно збільшує протеолітичну активність плазми крові (табл.1). Так, показники ферментативного розщеплення азоальбуміну зростають в 1,3 рази, лізис азоколу - в 1,5 разів у порівнянні з контрольними значеннями ($p < 0,05$; $n = 16$). При цьому ксантинолу нікотинат більш виразно підсилює інтенсивність розпаду високомолекулярних білків: лізис азоказеїну на 141,67% перевищує аналогічні показники в контролі ($p < 0,05$; $n = 16$).

Досліджуваний препарат також підсилює активність протеолітичних ферментів сечі тварин. Відмічається вірогідне підвищення протеолітичної активності за азоальбуміном та азоказеїном в 1,4 рази без суттєвих змін ($p < 0,05$; $n = 16$) протеолітичної активності за азоколом.

Ксантинолу нікотинат істотно впливає на показники протеолітичної активності тканин печінки та нирок. Порівнюючи дію препарату на протеоліз у досліджуваних органах, видно, що більш виразно протеолітична активність зростає в тканинах печінки. При цьому розпад низькомолекулярних білків зростає в 2,6 разів ($p < 0,05$, $n = 20$). Деградація високомолекулярних білків у тканинах печінки збільшується в 1,4 рази ($p < 0,05$, $n = 20$), протеолітична активність колагенази за азоколом перевищує аналогічні показники в контролі в 1,6 разів ($p < 0,05$, $n = 20$).

Значні коливання показників протеолітичної активності спостерігаються у тканинах нирок. У кірковому та мозковому шарах нирок розщеплення низькомолекулярних білків зростає в 3-2,2 рази відповідно, і лізис високомолекулярних білків - в 1,6-1,7 разів. Істотних змін колагенолітичної активності у тканинах нирок не відбувається.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Таблиця 1. Вплив повторного (7 днів) введення ксантинолу нікотинату (3 мг/кг) на протеолітичну активність плазми крові та сечі у щурів ($x \pm Sx$)

Показники	Плазма крові		Сеча	
	Контроль (n=7)	Дослід (n=9)	Контроль (n=7)	Дослід (n=9)
Лізіс азоальбуміну (E_{440} /мл/год/100г)	6,08 ± 0,404	7,66 ± 0,521 p<0,05	0,91 ± 0,026	1,23 ± 0,079 p<0,05
Лізіс азоказеїну (E_{440} /мл/год/100г)	5,28 ± 0,266	12,76 ± 0,418 p<0,05	1,22 ± 0,079	1,71 ± 0,214 p<0,05
Лізіс азоколу (E_{440} /мл/год/100г)	0,55 ± 0,036	0,81 ± 0,053 p<0,05	0,07 ± 0,007	0,08 ± 0,006

Примітка: тут і в табл.2 - p - вірогідність різниць порівняно з контрольною групою тварин; n - число спостережень.

Під впливом ксантинолу нікотинату неоднорідно змінюються показники тканинної протеолітичної активності в нирковому сосочку. Значно збільшується розпад колагену

(+219,15%), суттєво не змінюється розщеплення низькомолекулярних білків при тенденції до зменшення лізису високомолекулярних білків (-14%; p>0,05).

Таблиця 2. Вплив повторного (7 днів) введення ксантинолу нікотинату на тканинну протеолітичну активність у щурів ($x \pm Sx$)

Протеолітична активність, (E_{440} /год/г/100г)	Контроль, (n=10)	Дослід, (n=10)
печінки:		
- лізіс азоальбуміну	13,92 ± 1,593	35,84 ± 1,645, p<0,05
- лізіс азоказеїну	22,31 ± 1,264	30,91 ± 1,853, p<0,05
- лізіс азоколу	10,47 ± 0,762	17,13 ± 1,817, p<0,05
кіркової речовини нирок:		
- лізіс азоальбуміну	12,71 ± 1,121	39,93 ± 2,601, p<0,05
- лізіс азоказеїну	21,99 ± 1,683	35,23 ± 1,857, p<0,05
- лізіс азоколу	5,45 ± 0,382	6,16 ± 0,434
мозкової речовини нирок:		
- лізіс азоальбуміну	17,79 ± 1,692	37,51 ± 4,220, p<0,05
- лізіс азоказеїну	23,25 ± 1,940	39,85 ± 3,804, p<0,05
- лізіс азоколу	3,14 ± 0,153	3,35 ± 0,187
сосочка нирок:		
- лізіс азоальбуміну	53,02 ± 6,123	52,07 ± 4,173
- лізіс азоказеїну	37,88 ± 7,913	33,17 ± 2,464
- лізіс азоколу	1,41 ± 0,223	4,50 ± 0,319, p<0,05

Таким чином, у даному дослідженні встановлено протеолітичну активність ксантинолу нікотинату. Така властивість препарату може бути обумовлена в першу чергу його здатністю покращувати кровообіг у кірковій ділянці нирок, що призводить до підсилення виділення урокінази в юкстагломерулярному апараті нирок та проксимальному відділі нефрону. Остання активує фібриноліз, який, в свою чергу, стимулює процеси необмеженого протеолізу [10], що і призводить до зростання протеолітичної активності в кірковій та мозковій речовині нирок за азоальбуміном та азоказеїном. Покращання кровообігу в кірковому та мозковому шарах нирок зменшує ступінь альтерації в цих ділянках, що не викликає виділення хемотрактантів типу лейкотриєнів B_4 внаслідок чого стримується інфільтрація кіркової і мозкової ділянки нирок нейтрофілами та макрофагами. Останні, відповідно, не виділяють фактор некрозу пухлин α , який не буде стимулювати колагеназну активність [10]. Цим можна пояснити відсутність активації лізису азоколу в кірковій та мозковій ділянках нирок. Неоднорідні ефекти ксантинолу нікотинату на лізіс азоальбуміну, азоказеїну та азоколу у сосочку нирок порівняно з кірковою та мозковою речовиною, напевне, обумовлені особливостями

впливу препарату на кровообіг у цій ділянці нирок.

Активация протеолізу сечі може бути обумовлена виділенням урокінази в просвіт нефрону із подальшою активацією фібринолізу [3] та протеолізу. Покращання кровообігу печінки під впливом ксантинолу нікотинату підсилює енергетичний потенціал мітохондрій, сприяє більш ефективному енергозалежному круговороту жовчних кислот. Збільшення надходження в капіляри жовчних кислот активує фібриноліз і, відповідно, необмежений протеоліз. Цим пояснюється зростання лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу печінки. Збільшення активності необмеженого протеолізу плазми крові обумовлена активуючим впливом на останній урокінази та жовчних кислот.

Висновок. Ксантинолу нікотинат активує протеолітичну активність плазми крові, сечі, тканин печінки та нирок. Процеси необмеженого протеолізу плазми крові зростають завдяки активації лізису високомолекулярних і, в меншій мірі, низькомолекулярних білків та колагену; в сечі - активації низько- та високомолекулярних білків; у тканині печінки - за всіма показниками; у мозковому та кірковому шарах нирок - переважно завдяки лізису низькомолекулярних білків.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Белоусова І.П. Порівняльна ефективність похідних ксантину при гіпоксичному синдромі // Ліки. - 1998. - N 5. - С. 90-93.
2. Веремеєнко К.Н. Протеоліз в нормі і при патології. - К.: Здоров'я, 1993. - 277с.
3. Деклараційний пат. 38786 Україна, МПК А 61 К

31/455, А 61 К 31/52. Фібринолітичний засіб: Деклараційний пат. 38786 Україна, МПК А 61 К 31/455, А 61 К 31/52 /І.Г.Кишкан, Р.Б.Косуба (Україна). № 2000095575; Заявл. 29.09.00; Опубл. 15.05.01. – Бюл. № 4. – 2 с.

4. Кишкан І.Г., Косуба Р.Б. Зміни екскреторної функції нирок у щурів на фоні тренталу і ксантинолу нікотинату //Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, № 3-4. - С. 114-118.

5. Колесник М.О., Лапчинська І.І. Вазоактивні препарати в лікуванні хворих на хронічний гломерулонефрит з нирковою недостатністю //Ліки. – 1995. - N 2. – С. 61-65.

6. Колесник М.О., Лапчинська І.І., Дудар І.О. Антиагрегантна терапія у нефрології //Ліки. - 1995. - № 2. - С. 51-58.

7. Ли Я.Б. Профилактика аутоиммунных поражений почек, развивающихся при длительном воздействии оксидных соединений //Лікар. справа. - 1998. - № 5.

- С. 62-65.

8. Лукьянчук В.Д., Белоусова И.П. Ксантины: фармакология и фармакотерапия /Метод. рекомендации. – Луганск, 1999. – 27 с.

9. Магалис В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. - Навчально-методичний посібник. - Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. - 42 с.

10. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубулоінтерстиційний синдром. - Чернівці: Мед академія, 2002. - 221 с.

11. Цапаев В.Г., Цапаева Н.Л., Бельская М.И. Влияние ксантинола никотината на микроциркуляцию //Кардиология. – 1994. – Т. 34, N 5-6. – С. 154-155.

12. Weber Karl T. Hormones and Fibrosis: A case for lost reciprocal regulation //News in physiological sciences. - 1994. - V. 9, N 6. - P. 123-128.

Кишкан І.Г., Роговий Ю.Є., Косуба Р.Б. Влияние ксантинола никотината на процессы неограниченного протеолиза // Український медичний альманах. – 2003. – Том 6, №2. – С.23-25.

В опытах на крысах установлено протеолитическую активность ксантинола никотината (3 мг/кг). Препарат усиливает процессы неограниченного протеолиза плазмы крови вследствие активации лизиса высокомолекулярных и, в меньшей степени, низкомолекулярных белков и коллагена; в моче – активации низко- и высокомолекулярных белков; у ткани печени – всех показателей; в корковом и мозговом слоях почек – преимущественно вследствие лизиса низкомолекулярных белков.

Ключевые слова: ксантинола никотинат, неограниченный протеолиз, крысы.

Kishkan I.G., Rogovoy Yu.E., Kosuba R.B. Effect of xanthinol nicotinate on the processes of unlimited proteolysis // Український медичний альманах. – 2003. – Том 6, №2. – С.23-25.

The increase of proteolysis activity under the influence of xanthinol nicotinate (3 mg/kg) has been demonstrated in experiments on rats. The preparation intensifies processes of unlimited proteolysis of blood plasma due to the activation of lysis in high molecular and, to a smaller degree, low-molecular proteins and collagen; in urine activation of low- and high- molecular proteins; in liver tissues - of all indexes; in cerebral and cortical kidney layers -mainly due to the lysis of low-molecular proteins.

Key words: xanthinol nicotinate, unlimited proteolysis, rats.

Надійшла 01.12.2002 р.