

О.В.Пішак

ВПЛИВ ІНДОМЕТАЦИНУ НА СТАН ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ В ПЕЧІНЦІ І НИРКАХ ЩУРІВ З АД'ЮВАНТНИМ АРТРИТОМ ПІРСОНА

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. - О.І.Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: артрит, фібриноліз, печінка, нирки, індометацин.

Резюме. В роботі на білих щурах вивчено зміни фібринолітичної активності тканин печінки і нирок при ад'ювантному артриті Пірсона при лікуванні тварин індометацином. Встановлено, що при артриті в печінці знижується ферментативний фібриноліз, а індометацин нормалізує ензиматичний лізис фібрину. Навпаки, в нирках при артриті ферментативна фібринолітична активність зростає. Індометацин викликав збільшення неферментативного фібринолізу в кортикальній тканині нирок. Зроблено висновок, що для генерації специфічних активаторів плазміногену типу урокінази необхідним є наявність простагландинів групи Е, або простагланцину, тоді як в паренхіматозних органах, які не мають спеціалізованих клітин щодо синтезу активаторів плазміногену (печінка, серце, міокард тощо), збільшення ензиматичного лізису фібрину під впливом індометацину обумовлено звільненням активаторів плазміногену тканинного типу при вторинній альтерації клітин, яка відбувається внаслідок активації 5-ліпоксигеназного шляху окислення арахідонату.

Вступ. Однією з важливих гомеостатичних ланок є система регуляції агрегатного стану крові – сукупність ензиматичних каскадів первинного і коагуляційного гемостазу, протизсідуючої та фібринолітичної систем [4, 5]. Прискорення зсідання крові, що виникає під впливом різних чинників, супроводжується одночасним підвищенням її фібринолітичної активності, що є механізмом зворотнього зв'язку, який забезпечує рідкий стан крові в судинному руслі [1-5]. За гіперкоагуляційних станів, зокрема при системних захворюваннях сполучної тканини, збільшується активність інгібіторів активаторів плазміногену: ІРА₁ – ендотеліального типу, ІРА₃ - плазмового типу, ІРА₄ - протеазонексин-фібробластичного типу, що створює умови для неконтрольованого фібриногенезу [2, 3].

Поряд з лізисом згустків крові, фібринолітична система бере участь в розчиненні та видаленні позасудинних відкладень фібрину, що знаходяться в ниркових каналцях, сечі, жовчних шляхах і серозних порожнинах [1, 2]. Зрушення позасудинного фібринолізу настає при багатьох захворюваннях, які супроводжуються внутрішньотканинним фібриногенезом, оскільки фібрин є матрицею для фіброзогенезу [2]. Разом з тим відомо, що ревматоїдний артрит часто супроводжується пошкодженням не тільки суглобів, але й паренхіматозних органів, зокрема печінки та нирок [7].

Мета дослідження. Вивчити стан фібринолітичної активності тканин печінки та нирок у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона.

Матеріал і методи. Експерименти виконані на 23 білих щурах масою тіла 0,14-0,16 кг. Артрит Пірсона викликали за класичною моделлю шляхом ін'єкції у подушечку правої задньої кінцівки 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда. Дослідження тканинного фібринолізу проведені на 15-у добу експерименту. Частині тварин, починаючи з 12-ої доби спостережень, внутрішньошлунково вводили індометацин в дозі 5 мг на кг маси тіла один раз на день впродовж 3-х діб для блокади циклооксигеназного шляху окиснення арахідонової кислоти, як модель нестероїдної протизапальної терапії ревматоїдного артрити. Евтаназію тварин проводили під нембуталовим наркозом (40 мг нембутала на кг маси тіла) методом декапітації. Печінку і нирки одразу заморожували у рідкому азоті. Безпосередньо перед аналізом тканини гомогенізували в охолодженому боратному буфері (рН 7.0).

Сумарний, ферментативний і неферментативний фібриноліз в тканинах печінки і нирок визначали за використанням реактивів фірми "Simko Ltd." (Львів) [6]. Принцип методу полягає в тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів фібринолізу, які містяться в тканинах, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення (визначення екстинції розчину на СФ-46 при довжині хвилі 440 нм) розчину в лужному середовищі в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними віддзеркалює стан ферментативного фібринолізу.

Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM 486 за допомогою баз даних "Exell-5" і програми "Statgraphics" (США).

Результати досліджень та їх обговорення. В печінці у щурів з ад'ювантним артритом (рис. 1) сумарна фібринолітична активність відносно контролю знижувалася на 21% ($p < 0,05$; $n = 11$), причому виключно за рахунок пригнічення ферментативного фібринолізу, який зменшувався на 36% ($p < 0,01$; $n = 11$), тоді як неферментативна фібринолітична активність зростала у 3 рази ($p < 0,001$; $n = 11$).

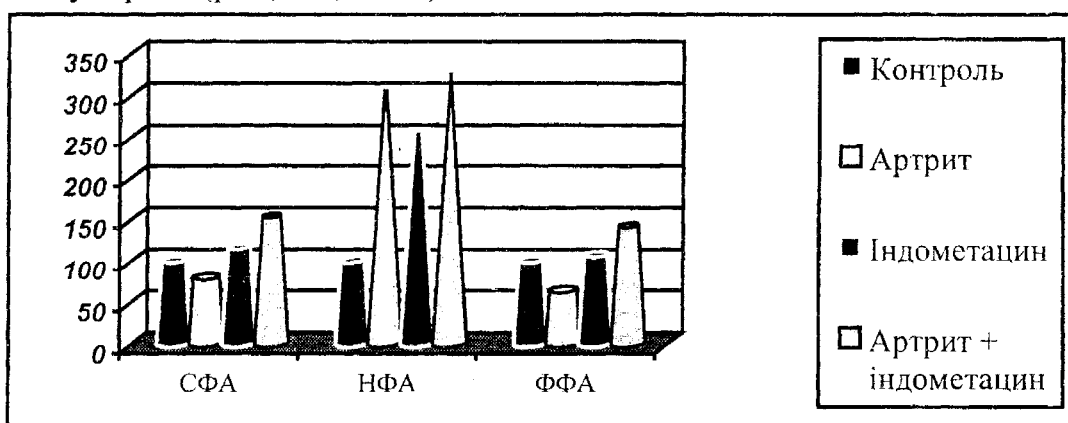


Рис. 1 Вплив індометацину на сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) активність в тканинах печінки (у % від контролю).

У здорових щурів індометацин, навпаки, підвищував сумарний фібриноліз за відсутності вірогідних змін ферментативної фібринолітичної

активності, тоді як неензиматичний лізис фібрину зростав майже у 2 рази ($p < 0,01$; $n = 10$).

Введення шурам з ад'ювантним артритом індометацину призводило до максимального підвищення тканинного фібринолізу в печінці щодо контрольних даних ($p < 0,001$; $n = 12$). Крім того, збільшувалася сумарна фібринолітична активність в порівнянні з показниками у нелікованих тварин ($71,28 \pm 2,16$ і $36,79 \pm 3,04$ E_{440} /мл/год, відповідно, $p < 0,001$; $n = 13$). Вірогідних змін неферментативного фібринолізу не встановлено ($9,26 \pm 0,73$ і $8,71 \pm 0,62$ E_{440} /мл/год, відповідно, $n = 13$), тоді як ферментативна фібринолітична активність зростала більш ніж у 2 рази ($61,99 \pm 1,91$ і $28,08 \pm 3,21$ E_{440} /мл/год, відповідно, $p < 0,001$; $n = 13$).

Отже, у щурів з артритом Пірсона блокада циклооксигеназного шляху окислювального метаболізму арахідонату викликає інтенсифікацію ензиматичного лізису фібрину в тканинах печінки.

У кортикальній тканині нирок у тварин з ад'ювантним артритом (рис.2) неферментативна фібринолітична активність зменшувалася відносно контролю на 58% ($p < 0,02$; $n = 11$). В той же час ферментативний фібриноліз зростав на 34% ($p < 0,02$; $n = 11$) за відсутності вірогідних змін сумарної фібринолітичної активності.

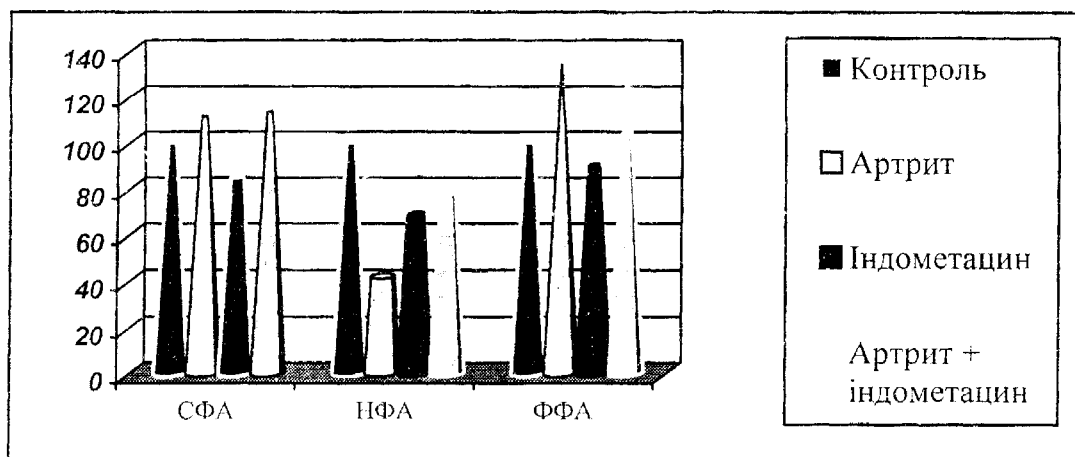


Рис. 2 Вплив індометацину на сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність в кортикальній тканині нирок (у % від контролю)

У здорових щурів з введенням індометацину виникала тенденція до зменшення як ензиматичного, так і неензиматичного лізису фібрину, що призводило до вірогідного зменшення сумарного фібринолізу у кірковій речовині нирок ($p < 0,01$; $n = 10$). У тварин з ад'ювантним артритом індометацин з певним ступенем вірогідності впливав лише на ферментативний фібриноліз, якій збільшувався відносно контролю на 25% ($p < 0,05$; $n = 12$). Проте в порівнянні з показниками у нелікованих тварин спостерігалася інша картина: сумарна фібринолітична активність не змінювалася ($46,29 \pm 2,67$ і $45,41 \pm 3,85$ E_{440} /мл/год, відповідно, $n = 13$), ферментативний фібриноліз невірогідно знижувався ($38,21 \pm 2,34$ і $41,12 \pm 3,29$ E_{440} /мл/год, відповідно, $n = 13$), тоді як неферментативна фібринолітична активність зростала майже у 2 рази ($8,08 \pm 0,63$ і $4,32 \pm 0,92$ E_{440} /мл/год, відповідно, $p < 0,01$; $n = 13$).

Отже, на відміну від тканин печінки, у щурів з артритом Пірсона під впливом індометацина у кортикальній тканині нирок збільшувався не ензиматичний фібриноліз, а інтенсивність неферментативного лізису фібрину.

Відомо, що при зниженні фонові фібринолітичної активності позасудинні відкладання фібрину підлягають організації, що порушує трофіку тканин, зменшує синтез тканинного активатора плазміногену, сприяє інтрамуральному проникненню факторів росту, ініціації місцевої фіброзної гіперплазії з накопиченням ліпідів, холестерину та кальцію і розвитком вторинної альтерації клітин [1]. Тому зниження ферментативного фібринолізу в печінці щурів з ад'ювантним артритом свідчить про пошкодження її біохімічних систем вже на початку розвитку патологічного процесу. В той же час, в кортикальній тканині нирок ферментативний лізис фібрину зростає, що могло бути обумовлено активацією спеціалізованих клітин юкстагломерулярного апарату, які синтезують урокіназу.

Реакція тканинного фібринолізу на індометацин у цих двох органах також була різною - в тканинах печінки ферментативний фібриноліз збільшувався, а в нирках гальмувався. На нашу думку, для генерації специфічних активаторів плазміногену типу урокінази необхідні простагландини групи E або простагландини.

Висновок. В паренхіматозних органах, які не мають спеціалізованих клітин для синтезу активаторів плазміногену (печінка, серце, міокард та ін.), збільшення ензиматичного лізису фібрину під впливом індометацину обумовлено звільненням активаторів плазміногену тканинного типу за вторинної альтерації клітин внаслідок активування 5-ліпоксигеназного шляху окиснення арахідонату.

Література. 1. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза.-М.: Медицина, 1995. - 293 с. 2. Бранчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза.-К.: Здоров'я, 1993.-433 с. 3. Бузилте І.-А.Д. Ингибиторы активаторов плазминогена // Гематол. и трансфузиол.-1991.-№ 1.-С. 18-22. 4. Грицюк О.Й., Амосова К.М., Грицюк І.О. Практична гемостазіологія.- К.: Здоров'я, 1994.-256 с. 5. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике.-М.: Из-во Триада-Х, 1997.-480 с. 6. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05./ Одеський мед. ін-т.-Одеса, 1996.-37 с. 7. Willkens R.F. Rheumatoid arthritis: how soon to move to "Second Line" agents? // Consultant.-1995. -№ 6. -P.823-831.

INDOMETACIN EFFECT ON THE STATE OF LIVER AND RENAL TISSUE FIBRINOLYSIS OF RATS WITH ADJUVANT PEARSON'S ARTHRITIS

O.V.Pishak

Abstract. In experiments on albino rats changes of the fibrinolytic activity of the renal and hepatic tissue were studied in case of adjuvant Pearson's arthritis of indometacin-treated animals. It has been found out that in case of arthritis enzymatic fibrinolysis decreases in the liver, while indometacin normalizes fibrin enzymatic lysis. On the contrary, the renal enzymatic fibrinolytic activity increases in case of arthritis. Indometacin caused an increase of nonenzymatic fibrinolysis in the cortical tissue of the kidneys. We drew a conclusion that for the generation of specific activators of plasminogen of the urokinase type the presence of E-group prostaglandins or prostacyclins was necessary, whereas in parenchymatous organs which have no specialized cells in respect of synthesis of plasminogen activators (the liver, heart, myocardium and so on) an increase of fibrin enzymatic lysis under the influence of indometacin was due to a release of plasminogen activators of the tissue type with secondary cell alteration which occurred as a result of the activation of the arachidont oxidation 5-lipoxygenasa way.

Key words: arthritis, fibrinolysis, liver, kidney, indometacin

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)