

В.Г.Висоцька

ВПЛИВ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ХРОНОРИТМИ ФІБРИНОЛІЗУ ТА НЕОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ТКАНИНАХ НИРОК І ПЕЧІНКИ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. - чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В експериментах на статевозрілих самцях білих щурів досліджено хроноритми фібринолітичної активності в тканинах нирок та печінки після 14-добового уведення середніх доз алюмінію та свинцю хлоридів. Встановлено, що дія свинцю хлориду пригнічує середньодобові рівні ритмів фібринолітичної активності в тканині нирок та потенціос неферментативний фібри-

ноліз у тканині печінки. При впливі алюмінію хлориду, навпаки, зростали мезори як ферментативного, так і неферментативного ниркового фібринолізу. Солі вказаних металів індукують активність ферментативних систем необмеженого протеолізу в тканинах нирок та печінки.

Ключові слова: хроноритми, фібриноліз, необмежений протеоліз, солі важких металів, нирки, печінка.

Вступ. Внаслідок пошкодження проксимального відділу нефрону спостерігається зниження фібринолітичної активності нирок, оскільки основою тканинної фібринолітичної активності цього органа є урокіназа, яка синтезується неферментним активатором плазміногеном і продукується гломерулярним апаратом і проксимальним відділом нефрону. Розростання сполучної тканини характеризується переважанням реакцій колагеногенезу над протеолізом, що вказує на необхідність дослідження патогенетичної ролі цих систем у механізмах формування тубуло-інтерстиційного синдрому [6].

Протилежним згортальній системі крові є фібринолітична система, яка забезпечує спонтанний асептичний лізис фібрину і запобігає внутрішньосудинному тромбоутворенню [7]. Процеси фібринолізу нерозривно пов'язані із внутрішньосудинним фібриногенезом за принципом зворотного позитивного біологічного зв'язку. Від балансу коагуляційного та фібринолітичного потенціалів залежить нормальне кровопостачання тканин та органів. Відомо, що солі важких металів мають чітку мембранотоксичну дію [5,8], що є джерелом для активації згортання крові з утворенням тромбів та порушенням мікроциркуляції внутрішніх органів.

Мета дослідження. З'ясувати циркадіанні особливості тканинного фібринолізу нирки білих щурів у нормі та при впливі на організм алюмінію і свинцю хлоридів.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на статевозрілих самцях білих щурів масою 0,15-0,20кг, яким протягом 14 днів внутрішньошлунково на крохмальній суспензії вводили середні дози хлористих сполук алюмінію ($AlCl_3$) – 200мг/кг [8] та свинцю ($PbCl_2$) – 50мг/кг [3,9]. Наприкінці експерименту з інтервалом у 6 год проводили евтаназію тварин під легким ефірним наркозом із подальшим вивченням фібринолітичної та протеолітичної активності кіркового, мозкового та сосочкового шарів нирок, тканин печінки. Протеоліз низько- та високомолекулярних білків і колагену визначали за допомогою наборів реактивів "Simko Ltd" (Львів). Ферментативний та неферментативний протеоліз визначали за оригіналь-

ною методикою, принцип якої заснований на тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногена в присутності активаторів фібринолізу, які містяться в сечі, плазмі крові або в тканинах, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними віддзеркалює стан ферментативного фібринолізу. Статистичну обробку результатів експериментів проводили за методом "Косинор-аналізу": визначали мезор ритму та амплітуду коливань (у % до мезору) та використовували методи варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Свинцю хлорид пригнічував середньодобові рівні ферментативного фібринолізу, особливо в сосочковому шарі нирок. Неферментативний фібриноліз вірогідно знижувався тільки в кортикальному та сосочковому шарах. У всіх випадках знижувалася амплітуда ритмів. Алюмінію хлорид, навпаки, призводив до активації ферментативного та неферментативного лізису фібрину в кірковій речовині та в сосочку нирок, а в мозковому шарі зростав мезор тільки ферментативного фібринолізу. Урокіназна активність сечі перевищувала контрольні показники (рис.1).

Свинцю хлорид у нічний час пригнічував необмежений протеоліз низькомолекулярних білків кортикального шару, а лізис високомолекулярних протеїнів та азоколагену зростав (рис.2). Знижувалася амплітуда ритмів. У мозковій речовині мезор лізису азоказеїну вдвічі нижчий за контрольний рівень з батифазою о 8.00год. Колагенозна активність зростала в період з 02.00 до 8.00 год як у мозковому, так і в сосочковому шарах нирок.

При впливі алюмінію також спостерігалася активація розщеплення азоколагену в усіх шарах нирок, особливо в нирковому сосочку. Зростали мезори лізису азоказеїну в кірковій речовині та в сосочковому шарі нирок (рис.2).

У тканині печінки більш високий фібринолітичний потенціал спостерігали при інтоксикації алюмінієм, що зумовлено зростанням як фермен-

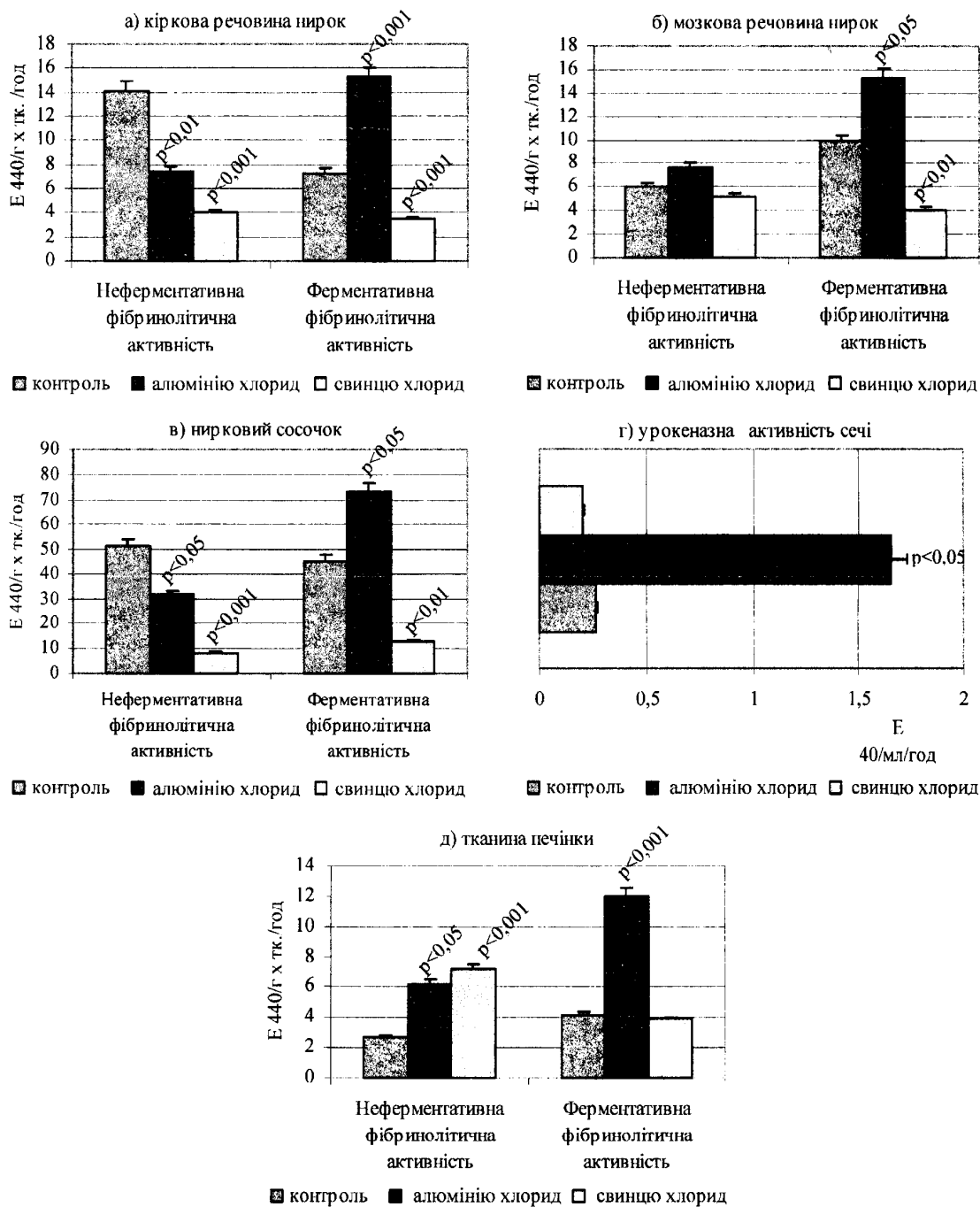


Рис. 1. Вплив солей алюмінію та свинцю на середньодобові рівні хроноритмів фібринолітичної активності тканин нирок та печінки (р - ступінь вірогідності змії досліджуваних показників між дослідною та контрольною групами)

тативного, так і неферментативного фібринолізу. Свинець збільшував мезор тільки неферментативної фібринолітичної активності (рис.1). Для свинцевої інтоксикації характерна різка активація необмеженого протеолізу з високими мезорами ритмів лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену (рис.2). При дії алюмінію хлориду зростав мезор колагеназної активності.

Аналізуючи отримані результати, потрібно відмітити суттєву різницю між токсичними впливами алюмінію та свинцю на процеси тканинного фібринолізу. Для свинцю характерне різке зни-

ження фібринолітичного потенціалу в нирках, пов'язане із високою нефротоксичністю даного металу. Пригнічення плазмінової активності при дії свинцю хлориду зумовлено блокуванням активності плазміногена за рахунок зв'язування з групами ферментів. Відомо, що в нирках синтезується неферментний активатор плазміногена - урокіназа. Її синтез обернено пропорційний ступеню функціональної недостатності органа [2]. Клінічні спостереження підтверджують зниження ферментативного фібринолізу при гострому гломерулонефриті [6], нефротичному синдромі вна-

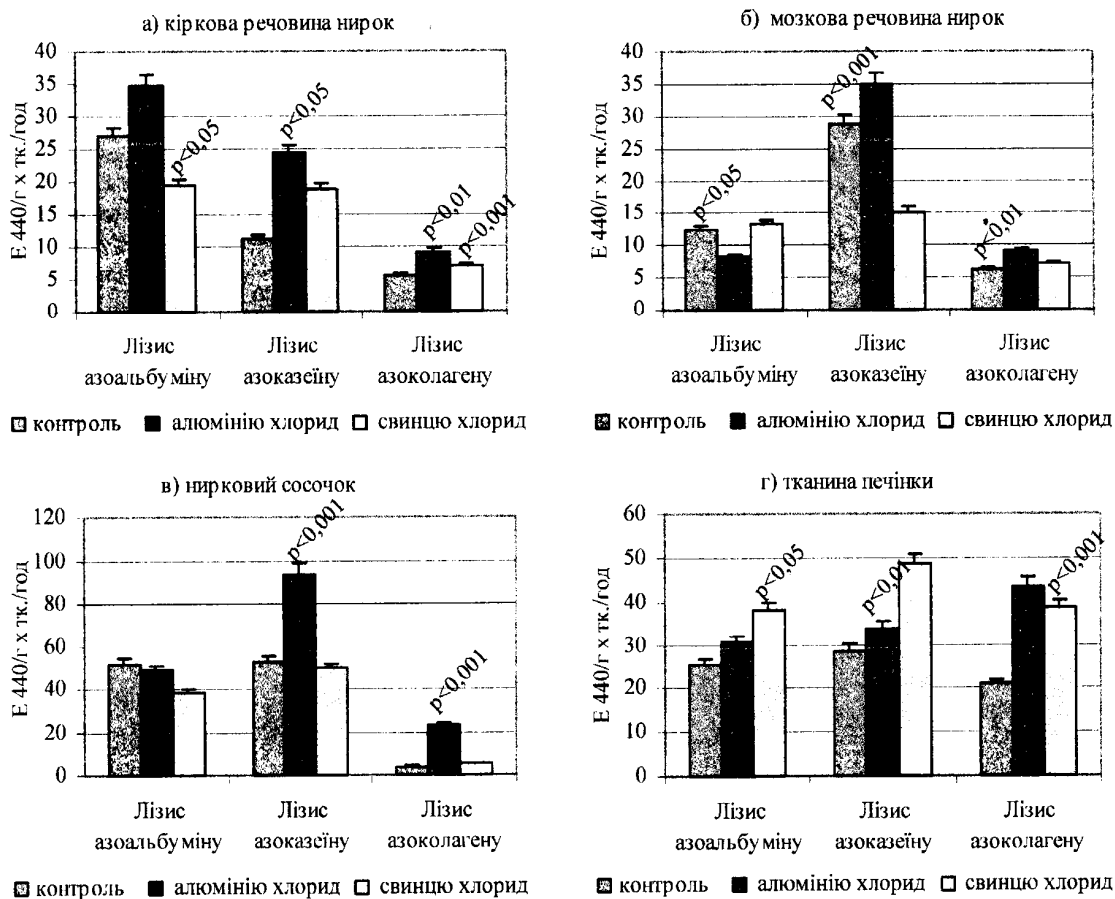


Рис. 2. Вплив солей алюмінію та свинцю на середньодобові рівні хроноритмів необмеженого протеолізу в тканині нирок та печінки (р - ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між дослідною та контрольною групами)

слідок зниження активатора та підвищення інгібітора плазміногену з компенсаторною активацією неферментативного лізису фібрину [4]. Також пов'язують депресію фібринолізу при нирковій патології зі зниженням ХІІа-калікреїнозалежного лізису [2]. Не виключено, що пошкодження гломерулярного фільтра свинцем призводить до підвищеної фільтрації в первинну сечу α_2 -антиплазіну, який пригнічує фібриноліз у канальцях нефрону [2].

Характерно, що в мозковому шарі нирок сумарна фібринолітична активність при інтоксикації свинцем знижувалася менше ніж у кірковій та сосочковій зонах, що зумовлено високими буферними можливостями фібринолітичного потенціалу мозкового шару нирок [2].

Свинцю хлорид не пошкоджував синтезу урокінази, а високий фібринолітичний потенціал вказує, що при дії алюмінію в нирках та печінці утворюються місця накопичення фібрину внаслідок цитотоксичної дії металу з наступною активацією гемокоагуляції за зовнішнім та внутрішнім механізмами [1,2]. З цитотоксичним ефектом важких металів пов'язана також активація ферментативних систем необмеженого протеолізу.

Таким чином, аналіз систем фібринолізу та необмеженого протеолізу показав, що для патогенезу ускладнення нирок та печінки характерно

гальмування протеолітичної активності на рівні кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок. Це, у свою чергу, може сприяти розвитку дисбалансу між протеолізом і колагеногенезом у бік підсилення синтезу колагену з розвитком дифузного фіброзу нирок. Гальмування фібринолітичної системи при формуванні тубулоінтерстиційного синдрому є найбільш важливим на рівні ниркового сосочка і мозкової речовини нирок, що може призводити до розвитку тромбозу, уротромбозу з наступною заміною фібрину на колаген.

Висновок

Наведені результати досліджень виявили тісний зв'язок між добовими змінами параметрів тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу нирки та печінки, що характеризують функціонально-біохімічний стан нирок і печінки, для яких важливим є довжина фотоперіоду, а також вплив солей важких металів, що є актуально для розробки ефективних методів діагностики і профілактики металотоксикозів.

Перспективи подальших досліджень. Маловивченими є закономірності хронобіологічної регуляції функцій нирок відповідно до змін добового циклу. З'ясування цього питання має важливе не тільки теоретичне, а й практичне значення, оскільки дозволить удосконалити методи діагно-

стики, профілактики і лікування ниркової патології з урахуванням залежності особливостей її виникнення та перебігу від фаз доби.

Література

1. Анохіна С.І., Горбань Є.М. Вплив мелатоніну на гемостаз, плазмовий фібриноліз і фібринолітичну активність тканин внутрішніх органів білих щурів // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 117-120.
2. Бойчук Т.М. Добові ритми тканинного фібринолізу при інтоксикації важкими металами // Вісник наукових досліджень. – 1998. - №3-4. - С.6-7.
3. Висоцька В.Г. Динаміка циркадіанних перебудов фібринолітичної активності сечі та плазми крові білих щурів при поєднаній дії стресу та солей важких металів// Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Матеріали 86-підсумкової науково-практичної конференції науковців БДМУ. – Чернівці: Медуніверситет, 2005. - С. 98-103.
4. Міхеєв А.О., Власик Л.І., Магальяс В.М. Особливості перебігу протеолізу, фібринолізу і перекисного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок щурів різного віку// Одес. мед. ж – 2000. - №6 (62). – С. 11-13.
5. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1996. - '1. – С.36-40.
6. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
7. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 4-6.
8. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах. – Чернівці: Вид-во ЧНУ “Рута”, 2001. – 300 с.
9. Чала К.М. Вплив хлористих сполук талію, кадмію і свинцю на кислотно-лужний гомеостаз організму: Автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.04 // Чернівецький державний університет. – Чернівці, 1997. – 16 с.

THE INFLUENCE OF THE SALTS OF HEAVY METALS ON CHRONORHYTHMS OF FIBRINOLYSIS AND UNLIMITED PROTEOLYSIS IN RENAL AND LIVER TISSUES

V.G. Vysotska

Abstract. The chronorhythms of the fibrinolytic activity in the renal and hepatic tissue have been studied in experiments on sexually mature male albino rats after a 14 – days administration of median doses of aluminium and lead chlorides. The action of plumbum chloride has been found to inhibit the average diurnal levels of the fibrinolytic activity and potentiate nonenzymatic fibrinolysis in the hepatic tissue. On the contrary, the effect of aluminium chloride has caused an increase of the mesors of both enzymatic and nonenzymatic renal fibrinolysis. The salts of the mentioned metals induce the activity of the enzymatic systems of unlimited proteolysis in the tissues of the kidneys and the liver.

Key words: chronorhythms, fibrinolysis, unlimited proteolysis, heavy metals salts, kidneys, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.22-25

Надійшла до редакції 25.05.2006 року