

ко В.П., Крохмаль Н.В., Надутый К.А. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов // Физиол. журн. - 1980. - Т.26, № 2. - С.282-283. 11. Монастырский В.А., Гайда А.В., Магеровский Ю.В., Даныш Т.В. Новые методы исследования системы плазмينا с использованием азофирина. // Лаб. дело. - 1988. - № 3. - С.49-53. 12. Пишак В.П., Бойчук Т.М. Хроноритми гемокоагуляції і функції нирок при інтоксикації важкими металами. // Буковинський медичний вісник. - 1998. - Т.2, №2. - С. 64-71. 13. Aoyama H., Yoshida M., Yamamura Y. Acute poisoning by intentional ingestion of thallos malonate. // Hum Toxicol. -1986.-Vol.5, № 6 - P.389-392. 14. Barke E. Zur Toxikologie des Thalliums: Schad Lingsbehämpfungsmittel und Umweltschadstoff. // Pract. Schad- lingsbekampfer. -1985.- Vol.37 N5.-P.90-95. 15. Fleck C., Appenroth D. Renal.Aminosauuretransport bei jungen und erwachsenen Ratten beim Vorliegen einer Thallium-bedingten Nierenschadigung. // Nieren-und Hochdruckkrankh. -1995.- Vol.24, N 9.-P.449. 16. Popova M.P., Popov Ch.S., Mironova M.D. Influence of some heavy metals on the activity of rat liver and kidney enzymes and enzyme systems. // Докл. Българ.АН.-1991.- № 12.- P.53-56. 17. Rusiecki W., Brzezinski J. Influence of sodium selenate on acute thallium poisonings. // Acta Pol. Pharm. -1966.-N 23.- P.74-80. 18. Tuccola A., Gotti G.B., Baruffini A., Cipolli P.L. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilita plasirinic spontanea // Rass. Med. Sper. - 1980. - Vol.27, N12. - P. 795 - 804.

THE THALLIUM CHLORIDE INFLUENCE ON THE REGULATIVE SYSTEM OF BLOOD AGREGATE STATE IN WHITE RATS

S.K. Podolyan

Abstract. It has been found out that thallium chloride exerts an influence upon the thrombotic – vascular, coagulative hemostasis and the fibrinolytic system. The peculiarity of this influence is a disorder of thrombinogenesis and fibrinolysis activation and the development of disseminated intravascular blood coagulation.

Key words: thallium, hemostasis, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi).

УДК 616.61-004:577.182

*Ю.Є. Роговий, А.І.Гоженко, В.Ф.Мислицький, Л.О.Філіпова,
Р.Г.Сухотник, Р.І.Майкан, К.І.Павлуник, В.Ш.Грігоров*

ЗАХИСНИЙ ВПЛИВ Wobe MUGOS E НА ПРОТЕОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ НИРОК ЗА СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ В ПЕРІОД ФОРМУВАННЯ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО КОМПОНЕНТА

Кафедра патологічної фізіології і медичної фізики (зав. — проф. В. Ф. Мислицький)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: Wobe MUGOS E, тубуло-інтерстиційний компонент, необмежений протеоліз, сукцинатдегідрогеназа.

Резюме. В дослідях на 40 білих нелінійних щурах-самцях в поліурічній стадії сулемової нефропатії в період розвитку тубуло-інтерстиційного компонента показана здатність Wobe MUGOS E нормалізувати протеолітичну активність за азоколом та азоказеїном в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок. Протеолітична активність за азоказеїном була зв'язана позитивною кореляційною залежністю з активністю сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок ($r_{xy} = 0,905$; $p < 0,01$). Протеолітична активність за азоальбуміном в даній зоні нирки позитивно корелювала з сумарною фібринолітичною активністю сечі ($r_{xy} = 0,771$; $p < 0,05$). Проте-

олітична активність за азоальбуміном в мозковій речовині нирок вірогідно позитивно корелювала з екскрецією титруємих кислот та іонів водню.

Вступ. Останніми роками показано, що захисний вплив системної ензимотерапії на розвиток тубуло-інтерстиційного фіброзу характеризується зниженням ступеня колагеногенезу, інфільтрації стромі клітинними елементами, об'єму інтерстиційного сектора, зниженням концентрації β -трансформуючого фактора росту, покращанням функціонального стану нирок [11]. Один із ключових моментів в захисному впливі системної ензимотерапії полягає в нормалізації тканинного протеолізу, активність якого знижується при хронічних прогресуючих нефропатіях [9]. В поліурічній стадії сулемової нефропатії показано розвиток тубуло-інтерстиційного компонента з дифузним розростанням сполучної тканини, інфільтрацією стромі лімфоцитами і макрофагами, дистрофічними змінами ниркових каналців [1, 6]. Разом з тим, стан необмеженого протеолізу за сулемової нефропатії в період розвитку тубуло-інтерстиційного компонента на фоні застосування системної ензимотерапії практично не вивчено. Крім того не досліджені взаємозв'язки покращання необмеженого протеолізу на фоні застосування системної ензимотерапії з показниками функції нирок, енергетичного обміну, антиоксидантного захисту, фібринолітичної активності сечі.

Мета дослідження. Вивчити вплив Wobe Mugas E (комплекс папаїну, трипсину і хімотрипсину) на стан необмеженого протеолізу в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок в поліурічній стадії сулемової нефропатії в період розвитку тубуло-інтерстиційного компонента.

Матеріал і методи. Досліди проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 120-180 г в умовах гіпонатрієвого раціону харчування. Сулему вводили одноразово підшкірно в дозі 5 мг/кг маси тіла. Wobe-Mugas E вводили в дозі 8,5 мг/кг маси тіла щоденно в черевну порожнину в 0,2 мл 1% розчину лідокаїну [11]. Функцію нирок вивчали на 30 день після індукції нефропатії, для чого водопровідну воду в кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонду вводили щурам в шлунок, з послідуєчим збором сечі впродовж 2-х годин. Величину діурезу оцінювали в мл/2 год/100 г маси тіла. Негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кислотовидільну функцію нирок оцінювали за екскрецією титруємих кислот і іонів водню [7]. Фібринолітичну активність сечі вивчали за лізисом азофібрину. При цьому звільняється азобарвник, який має максимум поглинання за довжини хвилі 440 нм. В роботі вивчено сумарну (СФА) і неферментативну фібринолітичну активність (НФА) (інкубація сечі в присутності блокатора ферментного фібринолізу ϵ -амінокапронової кислоти) [4]. Нирки швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. Протеолітичну активність в нирках оцінювали за лізисом азоальбуміну та азоказеїну (Simko Ltd., Львів) із звільненням азобарвника, який має максимум поглинання при довжині хвилі 440 нм. Активність виражали як E_{440} /г тканини/год. В кірковій речовині нирок визначали активність сукцинатдегідрогенази, використовуючи сіль 2,3,5 трифенілтетразолія хлорида [8] і активність каталази [3]. Білок в нирках визначали за методом Лоурі [10]. Для морфологічного підтвердження розвитку тубуло-інтерстиційного компонента

проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином, за Слінченком і PAS-реакцію. Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний і регресійний аналіз проводили на комп'ютері IBM PC AT 386 DX за допомогою програми "Statgrafics".

Результати досліджень та їх обговорення. В поліурічній стадії сулемової нефропатії встановлено розвиток тубуло-інтерстиційного компонента в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок, на що вказувало дифузне розростання колагенових волокон, інфільтрація стромы клітинними елементами, вакуольна дистрофія каналців нирок з нерівномірним потовщенням та розщепленням їх базальних мембран. Дослідження протеолізу в даний період показало зниження протеолітичної активності в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок за азоальбуміном і за азоказеїном та нормалізацію вказаних видів протеолітичної активності на фоні введення Wobe Mugos E (рис. 1).

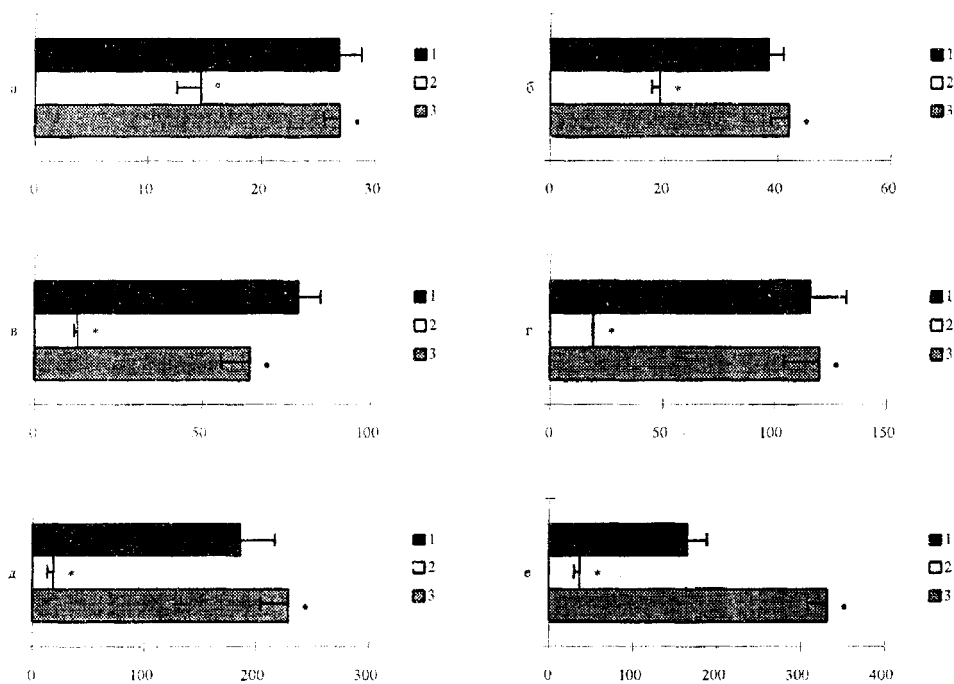


Рис. 1. Вплив Wobe Mugos E на протеолітичну активність нирок (E_{440} /г/год) на 30 добу сулемової нефропатії в період формування тубуло-інтерстиційного компонента ($\bar{x} \pm Sx$):

а - за азоальбуміном (кіркова), б- за азоказеїном (кіркова),
в - за азоальбуміном (мозкова), г- за азоказеїном (мозкова),
д - за азоальбуміном (сосочок), е- за азоказеїном (сосочок).

1- контроль (n=9), 2- 30 доба сулемової нефропатії (n=6), 3- 30 доба сулемової нефропатії на фоні введення Wobe Mugos E (n=7).

Вірогідність різниць відмічено: * - $p < 0,001$ в порівнянні з контролем, ° - $p < 0,01$ в порівнянні з контролем, • - $p < 0,001$ в порівнянні з сулемовою нефропатією.

Встановлено позитивну кореляційну залежність між протеолітичною активністю за азоказеїном в сосочку нирок і діурезом (табл. 1). Протеолітична активність за азоказеїном позитивно корелювала з активністю каталази в кірковій речовині нирок. Показано позитивну кореляційну залежність між протеолітичною активністю за азоказеїном і активністю сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок, що характеризувалася рівнянням лінійної регресивної залежності $y = 4,563x - 9,698$ (рис.2а). Протеолітична активність за азоальбуміном в кірковій речовині нирок позитивно

Таблиця 1
 Матриця вірогідних кореляційних зв'язків між протеолізом і деякими показниками функції нирок, фібринолітичної активності сечі, антиоксидантного захисту і енергетичного обміну на 30 добу сулемової нефропатії на фоні введення Wobe Migos E

Пари кореляційних зв'язків	Коефіцієнт кореляції r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку P
Протеоліз за азоказеїном (сосочок) - Діурез	0,819	< 0,05
Протеоліз за азоказеїном (кіркова) - Каталаза (кіркова)	0,756	< 0,05
Протеоліз за азоказеїном (кіркова) - Сукцинатдегідрогеназа (кіркова)	0,905	< 0,01
Протеоліз за азоальбуміном (кіркова) - СФА (сечі)	0,771	< 0,05
Протеоліз за азоальбуміном (кіркова) - НФА (сечі)	0,813	< 0,05
Протеоліз за азоальбуміном (мозкова) - Екскреція титруємих кислот	0,962	< 0,001
Протеоліз за азоальбуміном (мозкова) - Екскреція іонів водню	0,818	< 0,05

корелювала із сумарною фібринолітичною активністю сечі з рівнянням лінійної регресії $y=0,149x-4,85$ (рис. 2б) і була зв'язана позитивною кореляційною залежністю із неферментативною фібринолітичною активністю сечі. Встановлені позитивні кореляційні залежності між протеолітичною активністю за азоальбуміном в мозковій речовині нирок і екскрецією титруємих кислот з рівнянням лінійної регресії $y=1,36x-27,76$ (рис. 2в) та екскрецією іонів водню з рівнянням лінійної регресії $y=49,53x-63,71$ (рис. 2г).

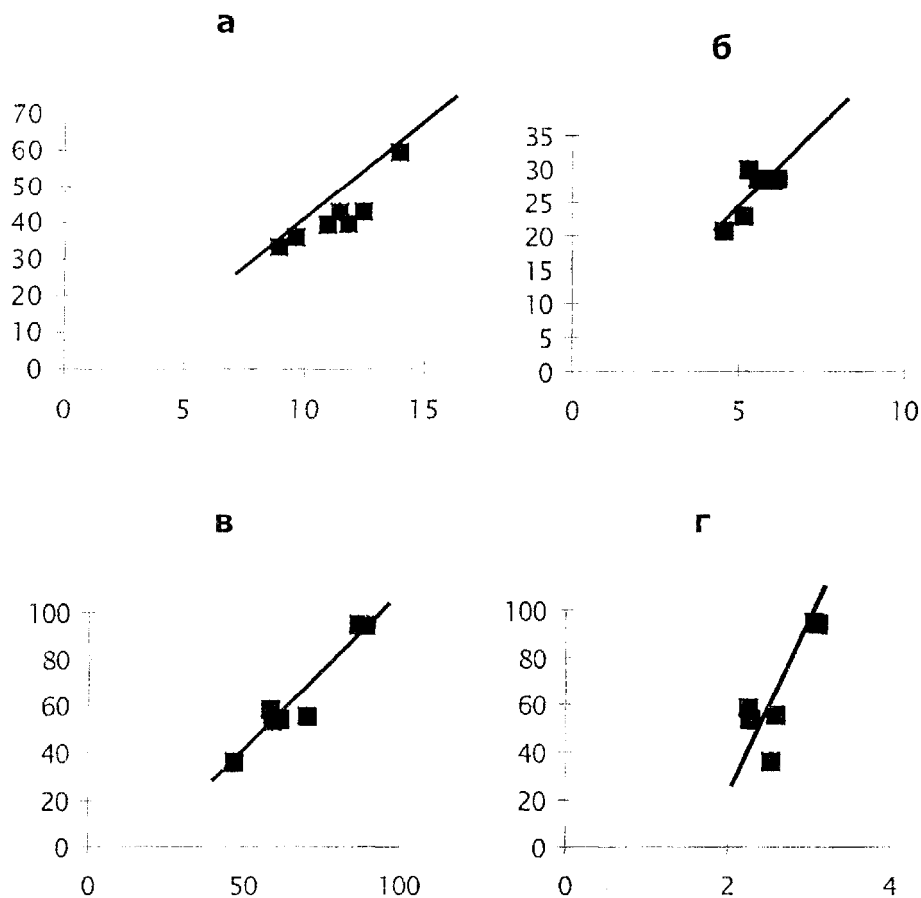


Рис. 2. Регресійний аналіз між протеолітичною активністю нирок і показниками енергетичного обміну, кислотовидільної функції нирок та фібринолізу сечі на 30 добу сулемової нефропатії на фоні введення Wobe Muges E.

Вісь абсцис: а- активність сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок (мкг/мг білка/год), б- сумарна фібринолітична активність сечі (E_{440} /г/год), в- екскреція титруємих кислот (мкмоль/2 год/100 г), г- екскреція іонів водню (нмоль/2год/100 г).

Вісь ординат: а- протеоліз за азоказеїном в кірковій речовині нирок (E_{440} /г/год), б- протеоліз за азоальбуміном в кірковій речовині нирок (E_{440} /г/год), в, г - протеоліз за азоальбуміном в мозковій речовині нирок (E_{440} /г/год).

Тлумачення отриманих результатів, на наш погляд, пояснюється наступним. Зростання в кірковій речовині нирок при сулемовій нефропатії вазоконстрикторного фактора ангіотензину II стимулює синтез β -трансформуючого фактора росту, який пригнічує протеоліз і, відповідно, призводить до дисбалансу між анаболізмом та катаболізмом в бік підсилення синтезу білка з розвитком тубуло-інтерстиційного фіброзу [9]. Застосування Wobe Muges E нормалізує стан необмеженого протеолізу в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок і, таким чином, проявляє антинефросклеротичну дію. Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між протеолітичною активністю за азоказеїном в сосочку і діурезом пояснюємо тим, що нормалізація протеолізу в цій зоні нирки призводить до зменшен-

ня ступеня колагеногенезу в сосочку нирки, активації фібринолізу [5] і ліквідації уротромбозу, що покращує сечовиділення. Позитивну кореляційну залежність між протеолізом за азоказеїном в кірковій речовині нирок і активністю каталази пояснюємо тим, що покращання протеолізу в даній зоні нирки призводить до зменшення ступеня інтерстиційного фіброзу і гіпоксії та створення сприятливих умов для відновлення активності антиоксидантних ферментів, зокрема каталази. Встановлена позитивна кореляційна залежність між протеолізом за азоказеїном в кірковій речовині нирок і активністю сукцинатдегідрогенази свідчить, що покращання протеолізу і запобігання процесів фіброзу в кірковій речовині нирок створює умови для нормалізації енергетичного обміну, включаючи ключовий фермент циклу Кребса – сукцинатдегідрогеназу. Позитивну кореляційну залежність між протеолізом за азоальбуміном в кірковій речовині і сумарною, неферментативною фібринолітичною активністю сечі пояснюємо нормалізацією протеолізу із зменшенням ступеня інтерстиційного фіброзу, що обумовлює нормалізацію функції проксимального відділу нефрона, де відновлюється синтез урокінази, яка виділяється в просвіт нефрона і забезпечує зростання фібринолітичної активності сечі [2]. Встановлені позитивні кореляційні зв'язки між протеолізом за азоальбуміном в мозковій речовині нирок і екскрецією титруємих кислот та іонів водню пояснюємо нормалізацією протеолізу, що запобігає інтерстиційному фіброзу і веде до покращання функціонального стану ниркових каналців в даній зоні нирки, які відновлюють здатність до секреції іонів водню і виділення титруємих кислот.

Висновок.

Таким чином, в поліурічній стадії сулемової нефропатії в період розвитку тубуло-інтерстиційного компонента показана здатність Wobe Migos E нормалізувати протеолітичну активність в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок, що супроводжується вірогідними кореляційними зв'язками з показниками кислотовидільної функції нирок, діурезом, станом енергетичного обміну, антиоксидантного захисту, фібринолітичної активності сечі.

Література. 1. Андреев В.П. Особенности восстановления эпителия канальцев почки белой крысы в поздние сроки сулемового некронефроза//Бюл. эксперим. биол. и медицины.-1991.-Т.СХІ, №6.-С. 659-661. 2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза.-К.Здоров'я, 1993.- 344 с. 3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы// Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16 - 18. 4. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенжерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.03.05/ Буковинська держ. мед. академ.-Одеса, 1996.- 36 с. 5. Мазуров В.И., Лиц А.М., Стернин Ю.И. Системная энзимотерапия.- Спб.: Моби Дик.- 1996.- 206 с. 6. Роговый Ю.Е. Функционально-биохимические особенности формирования тубуло-интерстициального компонента при сулемовой нефропатии // Урол. и нефрол.- 1997, N 4 .- С. 15-17. 7. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.- Спб.: Лань, 1997.- 304 с. 8. Торчинский Ю.М. Об активности дегидразных систем и содержание сульфгидрильных групп в некоторых отделах мозга кошки// Биохимия.-1959.-Т.24,№3.- С. 496-502. 9. Heidland A., Sebekova K., Paczek L. et al. Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies// Kidney Int.-1997.- V. 52.- P. 1-4. 10. Lowry O.H., Rosebrough N.L., Parr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent// J.Biol.Chem.- 1951.-v. 193, N1.- P. 265-275. 11. Sebekova K., Paczek L., Dammrich J. et al. Effects of protease therapy in the remnant kidney model of progressive renal failure// Mineral and Electrolyte Metab.- 1997.- V. 23.- P. 1-6.

**WOBE MUGOS E PROTECTIVE EFFECT ON THE PROTEOLYTIC RENAL
ACTIVITY IN CASE OF SUBLIMATE NEPHROPATHY DURING THE PERIOD OF
THE TUBULO-INTERSTITIAL COMPONENT FORMATION**

*Yu.E.Rogovoi, A.I.Hozhenko, V.F.Myslytskyi, L.O.Filipova,
R.G.Soohotnik, R.I.Maikan, K.I.Pavlunyk, V. Sh. Hrigorov*

Abstract. We demonstrated the ability of Wobe Mugas E to normalize the proteolytic activity with the help of azocollagen and azocasein in the cortical, medullary substance and renal papilla in experiments on albino nonline male rats at the polyuretic stage of sublimate nephropathy during the development of the tubulo-interstitial component. The proteolytic activity with azocasein was connected by positive correlative dependence with the succinic dehydrogenase activity in the cortical renal substance ($r_{xy} = 0,905$; $p < 0,01$). The proteolytic activity with azoalbumin in the given renal zone positively correlated with the total fibrinolytic urine activity ($r_{xy} = 0,771$; $p < 0,01$). The proteolytic activity with azoalbumin in the medullary renal substance probably, correlated positively with the excretion of titrated acids and hydrogen ions.

Key words: Wobe mugas E, unlimited proteolysis, succinic dehydrogenase, tubulo-interstitial component.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
