

- lar syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553.
7. Полунина Т.Е. Первичный склерозирующий холангит / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // – Медицинская помощь. – 2008. – №5. – С. 17-21.
 8. Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clinics in Liver Disease* 2006; 10: 89-107.
 9. Cabrera-Abreu JC and Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Annals of Clinical Biochemistry* 2002; 39: 22-25.
 10. Debray et al., 1994. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al: Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994; 124:49-56.
 11. Нейман К.П. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит / К.П. Нейман, Е.В. Голованова, В.Г. Румянцева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №2. – С. 62-69.
 12. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St Louis P, Griffiths AM, Blendis LM, Moroz SP, Scully L, and et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1415-1422.
 13. Дорошко М.В. Рентгеноскопия + эндоскопия = ЭРХПГ // *Новости лучевой диагностики*. – 1999. – №1. – С. 28-30.
 14. Van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, and Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 543-548.
 15. Kaya M, Angulo P, and Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 537-542.
 16. Lindor KD, Enders FB, Schmall JA, Hoskin TL, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Kowdley KV, Mooney JC, Luketic VA, Sargeant CC, Harrison ME, Braaton JK, McCashland TM, Bernard T, Befeler A, King DL, Harnois DM, and Miceli EL. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid (UDCA) for primary sclerosing cholangitis (PSC). *Hepatology* 2008; 48: 12-14.
 17. Larusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, and Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: Summary of a workshop. *Hepatology* 2006; 44: 746-764.
 18. Подымова С.Д. Первичный склерозирующий холангит // РЖГГК. – 2004. – №2. – С. 46-52.
 19. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, and Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 239-245.

Хоменко В. Г.

*доцент кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки
Буковинського державного медичного університету
м. Чернівці, Україна*

ДІЯ ХЛОРИДІВ МЕТАЛІВ НА ЦИРКАДІАННІ ПЕРЕБУДОВИ ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ В ТКАНИНАХ НИРОК

Анотація: В експериментах на статевозрілих самцях білих щурів досліджено хроноритми фібринолітичної активності в тканинах нирок після 14-добового введення малих доз хлоридів алюмінію та свинцю. Встановлено, що дія хлориду свинцю пригнічує середньодобові рівні ритмів фібринолітичної активності в тканині нирок та потенціює неферментативний фібриноліз в тканинах інших органів. При впливі хлориду алюмінію, навпаки, зростає мезори як ферментативного, так і неферментативного ниркового фібринолізу. Солі вказаних металів індукують активність ферментативних систем протеолізу в тканинах нирок.

Аннотация: В экспериментах на половозрелых самцах белых крыс исследовано хроноритмы фибринолитической активности в тканях почек после 14-суточного введения малых доз хлоридов алюминия и свинца. Установлено, что действие хлорида свинца изменяет среднесуточные уровни ритмов фибринолитической активности в тканях почек и потенцирует неферментативный фибринолиз в тканях других органов. При влиянии хлорида алюминия, наоборот, увеличивали мезоры как ферментативного, так и неферментативного почечного фибринолиза. Соли указанных металов индуцируют активность ферментативных систем протеолиза в тканях почек.

Summary: It has been established in experiments on male albino rats chronorhythms of fibrinolytic activity in renal tissues after 14 - days input of small dose of aluminium and lead chlorides. It was proved, that lead chloride depressed the levels of fibrinolytic activity rhythms in renal tissue and stimulated nonenzymatic fibrinolysis in tissue. On the contrary, aluminium chloride caused increased mезоры of enzymatic and nonenzymatic renal fibrinolysis. Pointed metals salts stimulate activity of enzymatic unlimited proteolysis systems in renal tissues.

Аналіз останніх досліджень. Відомо, що внаслідок пошкодження проксимального відділу нефрону спостерігається зниження фібринолітичної активності нирок, так як основою тканинної фібринолітичної активності цього органу 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 [9].

Протилежним зсідуючої системи крові є фібринолітична система, яка забезпечує спонтанний асептичний лізис фібрину і попереджає внутрішньосудинне тромбоемболічне утворення [10]. Процеси фібринолізу нерозривно пов'язані із внутрішньосудинним фібриногенозом за принципом зворотного позитивного біологічного зв'язку. Від балансу ко-

агуляційного та фібринолітичного потенціалів залежить нормальне кровопостачання тканин та органів. Відомо, що солі важких металів мають виражену мембранотоксичну дію [8, 11], що є джерелом для активації зсідання крові з утворенням тромбів та порушенням мікроциркуляції внутрішніх органів. В зв'язку з цим, метою нашої роботи було вивчити вплив солей важких металів на хроноритми фібринолізу та необмеженого протеолізу в тканинах нирок.

Постановка завдання: з'ясувати циркадианні особливості тканинного фібринолізу нирки білих шурів у нормі та при впливі на організм хлоридів алюмінію та свинцю.

Матеріал та методи досліджень. Експерименти проведені на статевозрілих самцях білих шурів масою 0,15-0,20 кг, яким протягом 14 днів внутрішньошлунково на крохмальній суспензії вводили середні дози хлористих сполук алюмінію ($AlCl_3$) – 200 мг/кг [11] та свинцю ($PbCl_2$) – 50 мг/кг [6, 12]. В кінці експерименту з інтервалом в 6 год проводили евтаназію тварин під легким ефірним наркозом з подальшим вивченням фібринолітичної та протеолітичної активності кіркового, мозкового та сосочкового шарів нирок. Протеоліз низько- та високомолекулярних білків і колагену визначали за допомогою наборів реактивів «Simko Ltd.» (Львів). Ферментативний та неферментативний протеоліз

визначали за оригінальною методикою, принцип якої заснований на тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазіногену 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 відображає стан ферментативного фібринолізу. Статистичну обробку результатів експериментів проводили за методом «Косинор-аналізу»: визначали мезор ритму та амплітуду коливань (в % до мезору), та використовували методи варіаційної статистики.

Обґрунтування отриманих наукових результатів. Хлорид свинцю пригнічував середньодобові рівні ферментативного фібринолізу, особливо в сосочковому шарі нирок. Неферментативний фібриноліз достовірно знижувався тільки в кортикальному та сосочковому шарах. У всіх випадках знижувалася амплітуда ритмів. Хлорид алюмінію, навпаки, призводив до активації ферментативного та неферментативного лізису фібрину в кірковій речовині та в сосочку нирок, а в мозковому шарі зростає мезор тільки ферментативного фібринолізу. Урокіназна активність сечі перевищувала контрольні показники (рис.1).

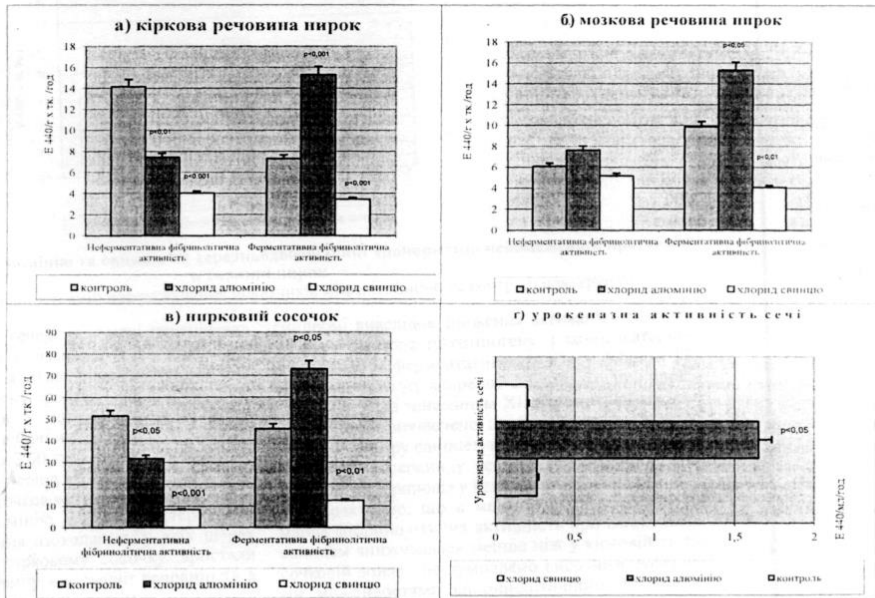


Рис. 1. Вплив солей алюмінію та свинцю на середньодобові рівні хроноритмів фібринолітичної активності тканин нирок

(р – ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між дослідною та контрольною групами)

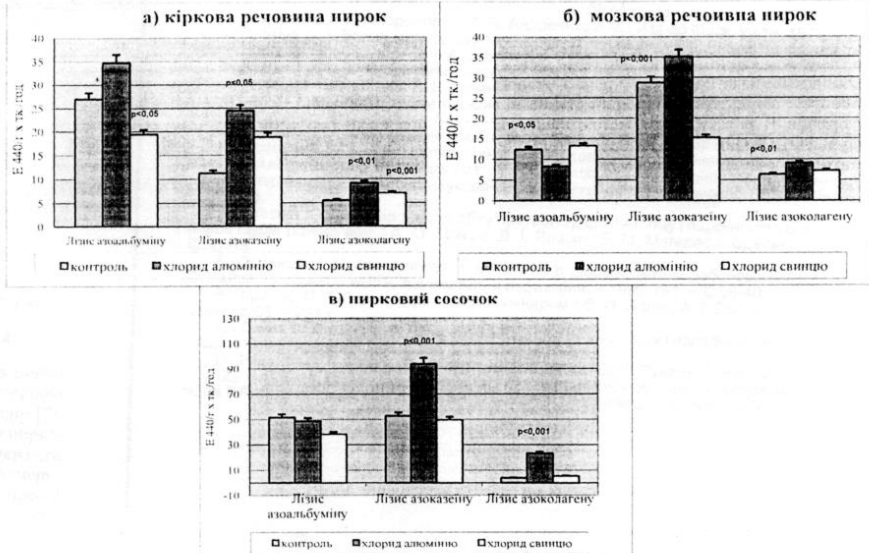


Рис. 2. Вплив солей алюмінію та свинцю на середньодобові рівні хроноритмів необмеженого протеолізу в тканині нирок (р – ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між дослідною та контрольною групами)

Хлорид свинцю у вечері та у ночі пригнічував необмежений протеоліз низькомолекулярних білків кортикального шару, а лізіс високомолекулярних протеїнів та азоколагену зростав (рис.2). Знижувалася амплітуда ритмів. У мозковій речовині мезор лізісу азозаказеїну був вв'язаний нижчим за контрольний рівень з батифазою о 8.00 год. ранку. 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 у всіх шарах нирок, особливо в нирковому сосочку. Зростали мезори лізісу азозаказеїну в кірковій речовині та в сосочковому шарі нирок (див. рис.2).

Аналізуючи отримані результати, можна потрібно відмітити суттєву різницю між токсичними впливами алюмінію та свинцю на процеси тканинного фібрinolізу. Для свинцю характерним було різке зниження фібрinolітичного потенціалу в нирках, що може бути пов'язано із високою нефротоксичністю даного металу. Пригнічення плазмінової активності при дії хлоридом свинцю пов'язано з блокуванням активності плазміногену за рахунок зв'язування з групами ферментів. Крім того відомо, що в нирках синтезується неферментний активатор плазміногену – урокіназа. Її синтез обернено пропорційний ступеню функціональної недостатності органу [4]. Клінічні спостереження підтверджують зниження ферментативного фібрinolізу при гострому гломерулонофриті [3, 9], нефротичному

синдромі внаслідок зниження активатора та підвищення інгібітора плазміногену з компенсаторною активацією неферментативного лізісу фібрину [7]. Також пов'язують депресію фібрinolізу при нирковій патології із зниженням ХІІа-калікреїназалежного лізісу [4]. Не виключено, що пошкодження гломерулярного фільтру свинцем призводить до підвищеної фільтрації в первинну сечу α_2 -антиплазміну, який пригнічує фібрinolіз у канальцях нефрона [4].

Характерно, що в мозковому шарі нирок сумарна фібрinolітична активність при інтоксикації свинцем знижувалася менше ніж у кірковій та сосочковій зонах, що зумовлено високими буферними можливостями фібрinolітичного потенціалу мозкового шару нирок [1, 4].

Хлорид свинцю не пошкоджував синтезу урокінази, а високий фібрinolітичний потенціал вказував, що при дії алюмінію в нирках утворюються місця накопичення фібрину внаслідок цитотоксичної дії металу з наступною активацією гемокоагуляції за зовнішнім та внутрішнім механізмами [2, 4]. З цитотоксичним ефектом важких металів пов'язано також активація ферментативних систем необмеженого протеолізу.

Таким чином, аналіз ролі систем фібрinolізу та необмеженого протеолізу показав, що для патогенезу ускладнення нирок характерно гальмування протеолітичної активності на рівні кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок. Це, в свою чергу, може сприяти розвитку дисбалансу між протеолізом і ко-

лаgenoгенезом у бік підсилення синтезу колагену з розвитком дифузного фіброзу нирок. Гальмування фібринолітичної системи при формуванні тубуло-інтерстиційного 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.

Висновки. Наведені результати досліджень виявили тісний зв'язок між добовими змінами параметрів тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу нирки, що характеризують функціонально-біохімічний стан нирок, для яких важливим є довжина

фотоперіоду, а також вплив солей важких металів, що є актуально для розробки ефективних методів діагностики та профілактики металотоксикозів.

Перспективи подальших розвідок у даному напрямку. 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 діагностики, профілактики і лікування ниркової патології з урахуванням залежності особливостей її виникнення та перебігу від фаз доби.

Література:

1. Андреевко Г. В. Фибринолиз / Г. В. Андреевко // М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 352 с.
2. Анохина С. І. Вплив мелатоніну на гемостаз, плазмовий фібриноліз і фібринолітичну активність тканин внутрішніх органів білих щурів / С. І. Анохіна, Є. М. Горбань // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 117-120
3. Андреевко Г. В. Фибринолитические свойства крови, мочи и отечных жидкостей у больных с нефротическим синдромом / Г. В. Андреевко, Л. Р. Полянцева, Л. В. Подольская // Терапевтический архив. – 1982. – №7. – С. 53-57.
4. Бойчук Т. М. Добові ритми тканинного фібринолізу при інтоксикації важкими металами / Т. М. Бойчук // Вісник наукових досліджень. – 1998. – №3-4. – С. 6-7.
5. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза / А. М. Братчик // К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.
6. Висоцька В. Г. Динаміка циркадних перебудов фібринолітичної активності сечі та плазми крові білих щурів при поєднанні дії стресу та солей важких металів / В. Г. Висоцька // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Матеріали 86-підсумкової науково-практичної конференції науковців БДМУ. – Чернівці: Медуніверситет, 2005. – С. 98-103.
7. Міхєєв А. О. Особливості перебігу протеолізу, фібринолізу і перекисного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок щурів різного віку / А. О. Міхєєв, Л. І. Власик, В. М. Магалаєв // Одеський мед. журн. – 2000. – №6 (62). – С. 11-13.
8. Османов І. М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы / И. М. Османов // Российск. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1996. №1. – С. 36-40.
9. Пішак В. П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий // Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
10. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій / В. П. Пішак // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 4-6.
11. Руденко С. С. Алюміній у природних біотопах / С. С. Руденко // Чернівці: Вид-во ЧНУ «Рута», 2001. – 300 с.
12. Чала К. М. Вплив хлористих сполук талію, кадмію і свинцю на кислотно-лужний гомеостаз організму / К. М. Чала // Автореф. дис. канд. біол. наук: 03.00.04 // Чернівецький державний університет. – Чернівці, 1997. – 16 с.

Рожаєвська О. І.
прівізор-інтерн

Чухрай Г. Л.

асистент кафедри організації та економіки фармації

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна

МОНІТОРИНГ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ФЕРМЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню фармацевтичного сегменту ринку ферментних лікарських засобів. Проведено аналіз товарної та цінової кон'юнктури ринку досліджуваної групи лікарських засобів. Здійснено порівняльний аналіз цінової політики на ферментний лікарський засіб креон в Україні та в Росії.

Анотация: Статья посвящена исследованию фармацевтического сегмента рынка ферментных лекарственных средств. Проведен анализ товарной и ценовой конъюнктуры рынка исследуемой группы лекарственных средств. Осуществлен сравнительный анализ ценовой политики на ферментное лекарственное средство креон в Украине и в России.

Summary: The article is sanctified to research of pharmaceutical market of enzymic medicinal facilities segment. The analysis of the commodity and price state of affairs of market of the investigated group of medicinal facilities is conducted. The comparative analysis of price politics is carried out on the enzymic medicinal means of creon in Ukraine and in Russia.

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Травні ферменти – хімічні речовини, що продукуються організмом для розщеплення білків, жирів та вуглеводів до простих речовин, які

засвоюються організмом. Слово «фермент» (від лат. fermentum) використовували ще в I ст. н.е. для позначення розпушування землі, тобто воно використовувалося в сільському господарстві [1].

У випадку порушення травлення на якомусь з етап