

Оскільки $F_{abc} = F_1 F_2$ становить $\approx 0,7$, можемо припустити, що $F_1 \approx 0,9$; тобто аміксин практично цілком надходить із шлунково-кишкового тракту у внутрішнє середовище організму мишей при його пероральному введенні.

8. Пресистемна елімінація аміксину дорівнює: $\rho_0 D_3 = \rho_0 D F_1 (1 - F_2) \approx 0,21 \rho_0 D$.

9. Можемо також оцінити відношення величин ($k_{elж}/k_{elp}$):

$$\frac{k_{elж}}{k_{elp}} = \left(\frac{1/154 - 1/200}{294 - 200} \right) \cdot 200 = 0,0032$$

10. Можна прогнозувати співвідношення кількості аміксину, що виділяється з калом і сечею, при внутрішньовенному (${}^M B_{0-\infty}^{iv}$) і (${}^K B_{0-\infty}^{iv}$) та ентеральному (${}^M B_{0-\infty}^{po}$) і (${}^K B_{0-\infty}^{po}$) введеннях:

$$\frac{{}^M B_{0-\infty}^{iv}}{{}^K B_{0-\infty}^{iv}} = \frac{k_{elж}}{k_{elp}} \frac{{}^2 AUC_{0-\infty}^{iv}}{{}^1 AUC_{0-\infty}^{iv}} = 0,0032 \cdot 154 = 0,49$$

$$\frac{{}^M B_{0-\infty}^{po}}{{}^K B_{0-\infty}^{po}} = \frac{k_{elж}}{k_{elp}} \frac{{}^2 AUC_{0-\infty}^{po}}{{}^1 AUC_{0-\infty}^{po}} = 0,0032 \cdot 294 = 0,94$$

З представлених розрахунків зрозуміло, що константа жовчної екскреції при внутрішньовенному введенні — величина дуже мала (стосовно константи ренальної екскреції), тому значна відносна ефективність виділення аміксину з калом є наслідком високого вмісту препарату у печінці і низького — в крові.

Висновки

Для печінки експериментальних тварин при введенні аміксину спостерігається ефект первинного проходження, що вказує на перспек-

тивність використання цього препарату при лікуванні печінкових інфекцій.

Аміксин практично цілком надходить із шлунково-кишкового тракту у внутрішнє середовище організму мишей при його ентеральному введенні. Пресистемна елімінація аміксину становить 0,21 від введеної дози. Показано, що константа жовчної екскреції при внутрішньовенному введенні препарату — величина дуже мала і значна відносна ефективність виділення його з калом — це наслідок високого вмісту препарату в печінці і низького — в крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности «Амиксина»* / Н. П. Чижов, Т. Т. Смольская, П. И. Байченко и др. // *Вопр. вирусологии.* — 1990. — № 5. — С. 411-414.
2. *Григорян С. С., Иванова А. М., Ершов Ф. И.* Противовирусная активность «Амиксина» и его влияние на интерфероновый статус при гепатите у мышей // *Вопр. вирусологии.* — 1990. — № 2. — С. 138-140.
3. *Амиксин.* Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний / Ф. И. Ершов, З. А. Баткаев, В. И. Головкин и др. — М., 1998. — 20 с.
4. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
5. *Интерферониндуцированная активность «Амиксина» и его влияние на интерфероновый статус* / С. С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев и др. // *Вопр. вирусологии.* — 1990. — № 1. — С. 61-64.
6. *Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б.* Индукторы интерферона — новый класс иммуномодуляторов // *Аллергология.* — 1998. — № 2. — С. 26-32.
7. *Сумрий С. К., Жук О. В., Карпинчик В. А.* Фармакокинетика тилорона в организме мышей при его внутривенном и пероральном введении // *Ліки України.* — 2003. — № 9. — С. 27-29.
8. *Зіньковський В. Г., Жук О. В., Головенко М. Я.* Фармакологічний аналіз рецепторно-лігандної взаємодії. — К.: Академперіодика, 2001. — 207 с.

УДК 616-099-033.86

А. О. Міхєєв, Є. М. Горбань

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ І ФІБРИНОЛІЗУ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА ХРОНІЧНОЇ ОКСАЛАТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Буковинська державна медична академія, Чернівці,
Інститут геронтології АМН, України, Київ

Багато захворювань нирок у людини та їх експериментальне відтворення на тваринах супроводжуються відкладенням фібрину у ниркових структурах, що призводить до оклю-

зії гломерулярних капілярів і спричиняє цитотоксичну дію на клітини нефротелію [1; 2]. При моделюванні гострої ниркової недостатності у щурів спостерігається відкладення фібрину в

ниркових клубочках [3; 4], тобто при ушкодженні нирок велику роль відіграє стан внутрішньониркової фібринолітичної системи [5]. Окрім того, у механізмах ушкодження клітин нир-



кових каналців при різних захворюваннях та інтоксикаціях спостерігається зміна перебігу процесів протеолізу [6]. Це істотно позначається на гіпертрофії клітин ниркових каналців із посиленням синтезу білка за умов впливу ксенобіотиків [7].

Оксалатно-кальцієвий уролітіаз, що є наслідком масивної гіпероксалуриї, розповсюджений у всіх вікових категоріях населення. Це захворювання починається у ранньому віці і призводить до тяжких ускладнень в дорослому [8; 9]. Ушкодження нирок при цьому супроводжується розвитком хронічної ниркової недостатності, а при ускладнених випадках — гострої ниркової недостатності зі збільшеною екскрецією фосфоліпідів, проліферацією інтерстицію і порушенням функції каналцевого відділу нефрону [10; 11]. Фібрин при таких ушкодженнях може служити матрицею для утворення оксалатних каменів [12], отже, при оксалатних нефропатіях, які супроводжуються утворенням ниркових конкрементів, істотну роль мають відігравати процеси протеолізу та фібринолізу у нирковій тканині. Проте їх перебіг при цьому захворюванні не

досліджений. Особливо це стосується ушкоджень нирок оксалатами у віковому аспекті.

Метою нашої роботи було дослідження впливу гіпероксалуриї, яку формували тривалим введенням калію оксалату, на процеси необмеженого протеолізу та тканинного фібринолізу у кірковій речовині нирок щурів різного віку (молоді — дорослі — старіючі).

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на 180 білих лабораторних щурах-самцях віком від 3 до 18 міс, масою тіла 0,06–0,45 кг. Гіпероксалурию моделювали тривалим внутрішньошлунковим введенням (впродовж 28 днів) калію оксалату із розрахунку 0,5, 5,0 та 50,0 мг/кг маси тіла тварини один раз на добу.

Евтаназію тварин проводили під легкою ефірною анестезією, вилучали нирки та заморожували їх у рідкому азоті.

У гомогенатах кіркової речовини нирок досліджували ферментативний та неферментативний фібриноліз за лізисом азофібрину ("Simko Ltd.", Львів). Принцип методу полягає у тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю

плазміногену у присутності активаторів фібринолізу утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину у лужному середовищі. Внаслідок лізису азофібрину у присутності ϵ -амінокапронової кислоти як інгібітора ферментативного фібринолізу визначається неферментативний фібриноліз, а за її відсутності — сумарний фібриноліз. Різниця між цими показниками відображає стан ферментативного фібринолізу. За аналогічною методикою вивчали стан протеолітичної активності на основі реакції з азосполуками — азоальбуміном, азоказеїном та азоколом.

Крім того, у кірковій речовині нирок досліджували вміст білка за методом Лоурі [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Тривале введення калію оксалату у молодих щурів спричинило збільшення лізису низько- та високомолекулярних білків у кірковій речовині нирок (табл. 1).

При цьому введення мінімальної кількості калію оксалату (0,5 мг/кг) збільшувало лізис альбуміну на 82,29 %, середньої (5,0 мг/кг) — на 75,57 %, а

Таблиця 1

Вплив калію оксалату на стан необмеженого протеолізу та фібринолізу у кірковій речовині нирок у молодих щурів, $\bar{x} \pm Sx$, n=15

Показники	Контроль	0,5 мг/кг 1-ша група	5,0 мг/кг 2-га група	50,0 мг/кг 3-тя група
Протеоліз за азоальбуміном, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	51,75 \pm 3,39	94,34 \pm 5,74 P<0,001	90,86 \pm 5,88 P<0,001	66,97 \pm 6,43 P<0,05
Протеоліз за азоколом, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	3,32 \pm 0,23	11,92 \pm 0,98 P<0,001	13,17 \pm 1,44 P<0,001	6,21 \pm 0,34 P<0,001
Протеоліз за азоказеїном, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	69,40 \pm 3,44	91,90 \pm 7,12 P<0,05	103,73 \pm 6,61 P<0,001	120,66 \pm 6,14 P<0,001
Білок за Лоурі, мг/г тканини	176,33 \pm 6,11	201,26 \pm 12,99	206,78 \pm 13,86 P<0,05	204,29 \pm 18,97
Сумарний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	86,66 \pm 4,99	100,44 \pm 8,20	87,37 \pm 3,86	97,46 \pm 3,79
Неферментативний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	23,61 \pm 1,85	25,05 \pm 4,62	33,13 \pm 3,06 P<0,01	31,01 \pm 1,91 P<0,01
Ферментативний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	63,05 \pm 4,69	75,39 \pm 11,01	54,24 \pm 4,69	66,45 \pm 4,72

Примітка: У табл. 1–3: P — ступінь вірогідності різниці показників порівняно з контролем; n — кількість спостережень.



максимальної (50 мг/кг) — лише на 29,51 %. Лізис казеїну, навпаки, зростав зі збільшенням кількості введеного оксалату у 1,32, 1,49 та 1,74 рази у 1, 2 та 3-й групах відповідно. Колагеназна активність була підвищеною у тварин всіх дослідних груп. Зростання протеолітичної активності відбувалося на фоні вірогідного збільшення вмісту білка у кірковій речовині нирок щурів, яких було затруєно середньою дозою калію оксалату (2-га група).

Тривале введення молодим щурам калію оксалату впродовж 28 днів призводило до зростання неензиматичного лізису фібрину кіркової речовини нирок після введення відповідно 5,0 та 50,0 мг речовини на 1 кг маси тіла. Неферментативне розщеплення фібрину здійснюється за рахунок комплексних сполук гепарину з фібриногеном, адреналіном, плазміногеном та плазміном і є захисною реакцією, спрямованою на запобігання утворенню стабілізованого фібрину.

Отже, тривале введення калію оксалату у молодих щурів активує процеси необмеженого протеолізу з одночасною активацією неферментативної ланки тканинного фібринолізу на фоні збільшення вмісту білка у кірковій речовині нирок.

Оксалатна інтоксикація у дорослих щурів (табл. 2) характеризувалася протилежними явищами.

У цих тварин тривале введення калію оксалату призводило до зниження лізису низько- та високомолекулярних білків у кірковій речовині нирок: альбуміну на 59,07, 43,13 і 67,72 % відповідно та казеїну у 1,73, 1,26 та 1,68 рази. Колагеназна активність при цьому зростала на 25,17 % лише у першій групі тварин (0,5 мг на кілограм маси тіла тварини).

На відміну від процесів необмеженого протеолізу, калію оксалат у дорослих тварин не спричинював вірогідної зміни вмісту білка кіркової тканини нирок і тканинного фібринолізу.

Отже, калій оксалат-індукована гіпероксалурия у дорослих тварин пригнічує системи необмеженого протеолізу зі збільшенням колагеназної активності і не впливає на тканинний фібриноліз нирок. Це відбувається за відсутності змін вмісту білка у кірковій речовині нирок.

У старіючих щурів після тривалого навантаження калію оксалатом протеолітична активність у кірковій речовині нирок не зазнавала вірогідних змін (табл. 3). Проте вміст білка у щурів 1-ї (0,5 мг калію ок-

салату на 1 кг маси тіла) та 2-ї (5,0 мг калію оксалату на 1 кг маси тіла) груп зростав, що може свідчити про гіпертрофію клітин зі збільшенням об'єму сполучної тканини у старіючих тварин за оксалатної інтоксикації.

У старіючих тварин, яким вводили калію оксалат із розрахунку 5 мг/кг маси тіла (2-га група), спостерігалось зниження неферментативного фібринолізу, що може призводити до утворення згустків фібрину.

Одночасно зростав ферментативний фібриноліз, що здійснюється за рахунок плазміну, який активно розщеплює полімери фібрину і забезпечує його елімінацію з сечових шляхів.

Отже, тривале введення калію оксалату старіючим щурам не впливає на перебіг процесів необмеженого протеолізу, активуючи ензиматичне розщеплення фібрину за одночасного зниження неферментативної фібринолітичної активності кіркової речовини нирок та збільшення вмісту білка у тканині.

Висновки

1. Тривале введення калію оксалату молодим щурам призводить до активації процесів

Таблиця 2

Вплив введення калію оксалату на стан необмеженого протеолізу та фібринолізу кіркової речовини нирок у дорослих щурів, $\bar{x} \pm Sx$, n=15

Показники	Контроль	0,5 мг/кг 1-ша група	5,0 мг/кг 2-га група	50,0 мг/кг 3-тя група
Протеоліз за азоальбуміном, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	59,57 \pm 1,14	24,38 \pm 1,99 P<0,001	33,88 \pm 4,28 P<0,001	19,23 \pm 1,36 P<0,001
Протеоліз за азоколом, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	10,29 \pm 0,77	12,88 \pm 0,35 P<0,01	9,74 \pm 0,47	9,02 \pm 0,27
Протеоліз за азоказеїном, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	54,33 \pm 3,11	31,49 \pm 2,28 P<0,001	43,00 \pm 3,48 P<0,05	32,36 \pm 1,65 P<0,001
Білок за Лоурі, мг/г тканини	200,68 \pm 18,29	175,07 \pm 17,59	202,35 \pm 15,77	240,97 \pm 23,46
Сумарний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	120,28 \pm 12,25	142,12 \pm 10,44	142,57 \pm 4,76	136,07 \pm 12,06
Неферментативний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	46,76 \pm 5,19	47,38 \pm 5,09	41,57 \pm 6,05	45,57 \pm 6,63
Ферментативний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	73,53 \pm 14,52	84,74 \pm 12,13	100,72 \pm 8,45	90,50 \pm 15,33



Вплив введення калію оксалату на стан необмеженого протеолізу та фібринолізу кіркової речовини нирок у старіючих щурів, $x \pm Sx$, $n=15$

Показники	Контроль	0,5 мг/кг 1-ша група	5,0 мг/кг 2-га група	50,0 мг/кг 3-тя група
Протеоліз за азоальбуміном, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	56,33 \pm 5,38	52,43 \pm 4,24	61,64 \pm 8,58	57,94 \pm 8,08
Протеоліз за азоколом, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	9,08 \pm 0,86	9,63 \pm 0,83	7,44 \pm 0,89	7,99 \pm 0,52
Протеоліз за азоказеїном, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	46,12 \pm 2,41	46,56 \pm 3,67	42,19 \pm 1,86	51,45 \pm 5,44
Білок за Лоурі, мг/г тканин	170,91 \pm 11,89	152,85 \pm 18,59	222,66 \pm 7,74 P<0,01	208,51 \pm 12,46 P<0,05
Сумарний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	64,72 \pm 4,90	71,65 \pm 3,31	75,67 \pm 3,08	65,31 \pm 3,04
Неферментативний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	33,25 \pm 3,98	24,59 \pm 2,87	19,01 \pm 2,01 P<0,01	25,44 \pm 5,90
Ферментативний фібриноліз, $E_{440} \times \text{г тканини за 1 год}$	31,48 \pm 6,94	47,05 \pm 3,48	56,66 \pm 3,97 P<0,01	39,86 \pm 5,78

лізису низько- та високомолекулярних білків у кірковій речовині нирок, підвищує колагеназну активність і неензиматичне розщеплення фібрину.

2. У дорослих щурів калій-оксалат-індукована гіпероксалурія пригнічує необмежений протеоліз кіркової речовини нирок, не змінюючи процесів тканинного фібринолізу, та підвищує колагеназну активність після введення калію оксалату із розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла тварини.

3. Гіпероксалурія у старіючих щурів, сформована тривалим введенням калію оксалату, не змінює стану необмеженого протеолізу у кірковій речовині нирок, знижує неферментативний фібриноліз з одночасним посиленням ензиматичного лізису фібрину після введення речовини із розрахунку 5,0 мг/кг маси тіла тварини.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Влияние* активатора плазминогена тканевого типа из культуры клеток почки теленка на гемостаз и фибринолиз при экспериментальном нефрите / Г. В. Андреев, Л. В. Подорожская, Т. Н. Серебрякова и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1988. — Т. 106, № 10. — С. 424-426.

2. *Клинико-морфологическая характеристика* внутрисосудистой коагуляции при гломерулонефрите / В. А. Варшавский, Л. А. Куприянова, А. Н. Калиев и др. // Архив патологии. — 1980. — № 2. — С. 12-18.

3. *Кулагин О. Л., Кулагина Т. И.* Функция почек, перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных систем при острой почечной недостаточности / Самарский гос. мед. ин-т. — Самара, 1996. — 8 с. — Деп. в ВИНТИ 26.04.96. № 1387-И96.

4. *Kafner A.* Role of coagulation in glomerular injury // *Toxicol. Left.* — 1989. — Vol. 46, N 1-3. — P. 81-93.

5. *Жила В. В., Кушнурок Ю. И.* Местный фибринолиз почек. — К.: Наук. думка, 1986. — 168 с.

6. *Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И.* Протеолиз в норме и при патологии. — К.: Здоров'я, 1988. — 198 с.

7. *Franch H. A., Curtis P. V., Mitch W. E.* Mechanisms of renal tubular cell hypertrophy: Mitogen-induced suppression of proteolysis // *Amer. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, N 3. — Pt. 1. — P. 843-851.

8. *Каблукова Е. К., Юрьева Э. А.* О диагностике и лечении первичной гипероксалурии // *Вопр. охраны матер. и детства.* — 1972. — Т. 17, № 9. — С. 54-58.

9. *Milliner D. S., Wilson D. M., Smith L. H.* Clinical expression and longterm outcomes of primary hyperoxaluria type-1 and type-2 // *J. Nephrol.* — 1998. — Vol. 11, N 1. — P. 56-59.

10. *Малашина О. А., Коровина Н. А.* Сравнительная характеристика азотистых компонентов фосфолипидов при заболеваниях почек с вторичной оксалурией у детей // *Урология и нефрология.* — 1987. — № 1. — С. 22-26.

11. *Клинико-биохимические аспекты* интерстициального нефрита при оксалурии / Э. А. Юрьева, Н. А. Коровина, И. В. Казанская и др. // *Вопр. охраны матер. и детства.* — 1983. — Т. 28, № 8. — С. 13-18.

12. *Stapleton A. M. F., Ryall R. L.* Crystal matrix protein — getting blood out of a stone // *Min. and Electrol. Metab.* — 1993. — Vol. 20, N 6. — P. 399-409.

13. *Protein measurement with Folin phenol reagent* / O. H. Lowry, N. I. Rosebrough, A. L. Parr. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193, N 1. — P. 265-275.

