

eyes with a double penetrating injury of the sclera in the dynamics of treatment.

It has been found that PGE<sub>2</sub> enhances the intensity of proteolytic degradation of low molecular proteins; PGE<sub>1</sub> activates and increases the dissociation of high molecular proteins, while paracetamol 1,0%, diclofenak 0,1% and dexamethasone 0,1% elevate collagen lysis. Low lysis of azoalbumin followed by diclofenak 0,1% and dexamethasone 0,1% treatment and absence of its changes due to paracetamol 1,0 % demonstrates that leucotriens play a leading role in the activation of proteolytic degradation of low molecular proteins.

**Key words:** injury, eye, proteolysis, prostaglandins.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

---

УДК 577.15: 616.61-085

*В.П.Пішак, Ю.Є.Роговий, В.Ф.Мислицький, Л.О.Філіпова,  
В.М.Магальяс, М.В.Халатурник, І.А.Плеш, М.Д.Перепелюк*

## **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ЕНАЛОПРИЛУ І WOVE-MUGOS E НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-БІОХІМІЧНИЙ СТАН НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО- ІНТЕРСТИЦІЙНОГО КОМПОНЕНТА**

Кафедра патологічної фізіології та біологічної фізики (зав. – акад. В.Ф.Мислицький)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** У досліджах на 47 білих нелінійних щурах самцях встановлено спорідненість захисного впливу еналоприлу і Wobe Mugos E на розвиток тубуло-інтерстиційного компонента, що супроводжувалося нормалізацією тканинних систем необмеженого протеолізу та фібринолізу, покращанням кислотовидільного процесу ниркових каналців та зростанням активності сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок.

**Ключові слова:** Еналоприл, Wobe Mugos E, тубуло-інтерстиційний компонент, необмежений протеоліз, фібриноліз, сукцинатдегідрогеназа.

**Вступ.** Відомо, що системна ензимотерапія проявляє захисний вплив на розвиток тубуло-інтерстиційного фіброзу, що супроводжується зменшенням об'єму інтерстиційного сектору, інфільтрації строми клітинними елементами, інтенсивності розрощення сполучної тканини [10]. Важлива роль в захисній дії системної ензимотерапії належить активації фібринолізу [4] та необмеженого протеолізу, нормалізація якого зв'язана позитивною кореляційною залежністю з покращанням активності ключового ферменту циклу Кребса- сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок [5]. З іншого боку блокатори ренін-ангіотензинової системи також проявляють захисну дію при хронічних прогресуючих нефропатіях, що характеризується протекторним впливом на швидкість клубочкової фільтрації, здатність запобігати розвитку склеротичних процесів у нирках, зменшувати величину протеїнурії, знижувати рівень вазоконстрикторного колагенезостимулюючого фактору ангіотензину II і β-трансформуючого фактора росту [9,11,12]. Отже, порівняльна

оцінка ефективності захисного впливу цих препаратів на розвиток тубуло-інтерстиційного компонента викликає чимале зацікавлення в науковців.

**Мета дослідження.** Провести порівняльну характеристику захисного впливу Wobe Mugos E (комплекс папаїну, трипсину і хімотрипсину) та еналоприлу на стан необмеженого протеолізу, фібринолізу, активність сукцинатдегідрогенази та функцію нирок за сулемової нефропатії в період формування тубуло-інтерстиційного компонента.

**Матеріал та методи.** Досліди проведено на 47 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,12-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Сулему вводили одноразово підшкірно в дозі 5 мг/кг маси тіла. Wobe-Mugos E вводили в дозі 8,5 мг/кг маси тіла щоденно в черевну порожнину в 0,2 мл 1% розчину лідокаїну [15]. Еналоприл вводили в черевну порожнину щоденно в дозі 1 мг/кг маси тіла в 0,5 мл дистильованої води впродовж 30 дів розвитку тубуло-інтерстиційної дезінтеграції за умов сулемової нефропатії [14].

Функцію нирок вивчали на 30-ту добу після індукції нефропатії, для чого водогінну воду в кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонду вводили щурам в шлунок, з наступним збором сечі впродовж 2-х годин. негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрації креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, натрію - методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну, індекс співвідношення екскреції натрію до екскреції креатиніну, визначали рН сечі та екскрецію іонів водню [6].

Нирки швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. Ферментативну фібринолітичну активність в нирках та сечі вивчали за лізисом азофібрину, яку визначали як різницю між сумарною (СФА) та неферментативною фібринолітичною активністю (НФА) (інкубація гомогенату в присутності блокатора ферментного фібринолізу  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти) за формулою: ФФА = СФА - НФА [3]. Стан необмеженого протеолізу в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Simko Ltd., Львів). Активність сукцинатдегідрогенази [КФ 1.3.99.1] визначали за методом [7] в модифікації [2], використовуючи сіль 2,3,5-трифенілтетразолію хлориду. Білок в нирках визначали за методом Лоурі [13].

Для морфологічного підтвердження розвитку тубуло-інтерстиційного компонента проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином та за Слінченко. Статистичну обробку даних проводили на комп'ютері IBM PC AT 386 DX за допомогою програми "Statgrafics" та "Exel 7.0".

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати дослідження свідчать про розвиток тубуло-інтерстиційного компонента на 30-ту добу поліуричної стадії сулемової нефропатії, на що вказувало дифузне розрощення сполучної тканини в інтерстиції, інфільтрація стромы клітинними елементами, дистрофічні зміни ниркових каналців. Оцінка стану необмеженого протеолізу показала спорідненість захисного впливу еналоприлу та Wobe-Mugos E (табл.1), що характеризувалося нормалізацією зниженого протеолізу за азоальбуміном та азоказеїном в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента на фоні введення цих

Таблиця 1

Порівняльна характеристика впливу Wobe Migos E та еналоприлу на протеолітичну активність пірок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники протеолітичної активності, $E_{440}/l/год$	Контроль ( $n=9$ )	ТІК ( $n=6$ )	ТІК+ Wobe Migos E ( $n=7$ )	ТІК+ еналоприл ( $n=7$ )
Кіркова речовина:				
Лізис азоальбуміну	26,75 $\pm$ 2,054	14,67 $\pm$ 2,078 p1<0,01	26,86 $\pm$ 1,318 p2<0,001	25,16 $\pm$ 2,394 p2<0,01
Лізис азоказеїну	38,42 $\pm$ 2,650	19,20 $\pm$ 1,407 p1<0,001	41,98 $\pm$ 3,222 p2<0,001	44,80 $\pm$ 2,507 p2<0,001
Лізис азоколу	4,54 $\pm$ 0,425	7,69 $\pm$ 0,659 p1<0,001	6,65 $\pm$ 0,516 p1<0,01	4,33 $\pm$ 0,296 p2<0,01; p3<0,01
Мозкова речовина:				
Лізис азоальбуміну	78,74 $\pm$ 6,491	12,78 $\pm$ 0,909 p1<0,001	64,08 $\pm$ 0,909 p2<0,001	60,38 $\pm$ 5,809 p2<0,001
Лізис азоказеїну	115,82 $\pm$ 16,581	19,23 $\pm$ 0,572 p1<0,001	119,96 $\pm$ 15,481 p2<0,001	78,92 $\pm$ 8,967 p2<0,001; p3<0,05
Лізис азоколу	1,29 $\pm$ 0,247	4,88 $\pm$ 0,438 p1<0,001	2,50 $\pm$ 0,234 p2<0,001	4,119 $\pm$ 1,319 p1<0,05
Сосочок:				
Лізис азоальбуміну	185,13 $\pm$ 31,205	17,80 $\pm$ 4,746 p1<0,001	228,25 $\pm$ 24,992 p2<0,001	192,12 $\pm$ 21,21 p2<0,001
Лізис азоказеїну	165,33 $\pm$ 22,605	35,88 $\pm$ 5,897 p1<0,001	350,51 $\pm$ 21,907 p2<0,001	256,22 $\pm$ 26,80 p2<0,001; p3<0,02
Лізис азоколу	1,74 $\pm$ 0,260	0,835 $\pm$ 0,3183 p1<0,05	3,56 $\pm$ 0,344 p2<0,001	2,54 $\pm$ 0,474 p2<0,02

**Примітки:** вірогідність різниць відмічено у порівнянні: p1- з контролем, p2 - з тубуло -інтерстиційним компонентом, p3- з тубуло-інтерстиційним компонентом на фоні введення Wobe Migos E; n-число спостережень.

препаратів. Аналогічну закономірність встановлено і для лізису азоколу в сосочку нирок, що характеризувалося зниженням колагенолітичної активності за умов розвитку тубуло-інтерстиційної дезінтеграції і нормалізацією цього виду протеолізу на фоні застосування даних препаратів. Разом з тим, лізис азоколу в кірковій та мозковій речовині нирок зростав за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента і знижувався на фоні застосування цих препаратів. Оцінка функціонального стану нирок показала відсутність змін з боку діурезу за умов розвитку патології ниркових каналців та інтерстицію (табл. 2). Застосування Wobe-Mugos E також не впливало на діурез, але мало місце зниження сечовиділення за умов введення еналоприлу. Формування тубуло-інтерстиційного компонента характеризувалося розвитком гіперфільтрації, яка мала тенденцію до зниження на фоні застосування еналоприлу та не змінювалася за умов введення Wobe-Mugos E. Застосування цих препаратів не викликало вірогідного зростання співвідношення екскреції натрію до екскреції креатиніну у порівнянні з тубуло-інтерстиційним компонентом. Wobe-Mugos E та еналоприл проявляли захисну дію на процеси кислотовиділення ниркових каналців, на що вказувало зниження рН сечі та зростання екскреції іонів водню при застосуванні цих засобів у порівнянні з групою тварин із патологією ниркових каналців та інтерстицію. Оцінка впливу цих препаратів на стан тканинного фібринолізу показала зниження інтенсивності ферментативної фібринолітичної активності в кірковій, мозковій речовині, сосочку нирок та сечі за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента і зростання цих показників на фоні застосування Wobe-Mugos E та еналоприлу (рис. 1). Окрім того ці засоби підвищували активність сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок, що гальмувалася за умов розвитку тубуло-інтерстиційної дезінтеграції (рис. 2).

Ми вважаємо, що вазоконстрикторна дія ангіотензину II на виносну артеріолу призводить до розвитку гіперфільтрації, яка стимулює синтез  $\beta$ -трансформуючого фактора росту, під впливом якого має місце пригнічення системи протеолізу. Це в свою чергу призводить до підсилення синтезу колагену в інтерстиції та розвитку тубуло-інтерстиційного компонента.

Wobe-Mugos E активує протеоліз безпосередньо, а еналоприл як блокатор ангіотензин-конвертуючого ферменту призводить до зниження синтезу ангіотензину II, що зменшує гіперфільтрацію, утворення  $\beta$ -трансформуючого фактора росту і, відповідно, викликає нормалізацію протеолізу. В результаті зменшується інтерстиційний фіброз, що призводить до покращання функції ниркових каналців. На це вказує зростання активності сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок та покращання кислотовидільного процесу ниркових каналців із зниженням рН сечі та зростанням екскреції іонів водню за умов відсутності порушення основного енергозалежного процесу в нирках - реабсорбції натрію. Це підтверджується відсутністю вірогідного зростання співвідношення екскреції натрію до екскреції креатиніну за умов застосування еналоприлу і Wobe-Mugos E у порівнянні із тубуло-інтерстиційним компонентом. Зниження діурезу на фоні введення еналоприлу обумовлене гальмуванням гіперфільтрації. Активацію лізису азоколу в кірковій та мозковій речовині нирок пояснюємо стимулюючим впливом інтерлейкіну [1] і фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , які виділяються макрофагами, що інфільтрують ці ділянки нирки [8]. Зменшення інтерстиційного фіброзу на фоні введення еналоприлу

Таблиця 2

Порівняльна характеристика впливу Wobe Migos E та еналоприлу на функцію нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента ( $x \pm Sx$ )

Показники	Контроль (n=9)	ТІК (n=6)	ТІК+ Wobe Migos E (n=7)	ТІК+ еналоприл (n=7)
Діурез, мл/2 год/100 г	3,37±0,503	3,21±0,251	3,79±0,276	2,91±0,223 p3<0,05
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	321,99±50,97	580,87±120,48 p1<0,05	535,13±23,16	491,25±55,54
Екскреція натрію/екскреції креатиніну, од.	0,835±0,2062	1,164±0,3228	0,465±0,0276 p2<0,05	1,38±0,277 p3<0,01
pH сечі	6,18±0,041	6,77±0,053 p1<0,001	6,16±0,022 p2<0,001	6,15±0,040 p2<0,001
Екскреція іонів водню, мкмоль/2 год/100 г	2,185±0,3143	0,548±0,0528 p1<0,01	2,58±0,139 p2<0,001	2,103±0,2023 p2<0,001

**Примітки:** вірогідність різниць відмічено у порівнянні: p1- з контролем, p2 - з тубуло -інтерстиційним компонентом, p3- з тубуло-інтерстиційним компонентом на фоні введення Wobe Migos E; n-число спостережень.

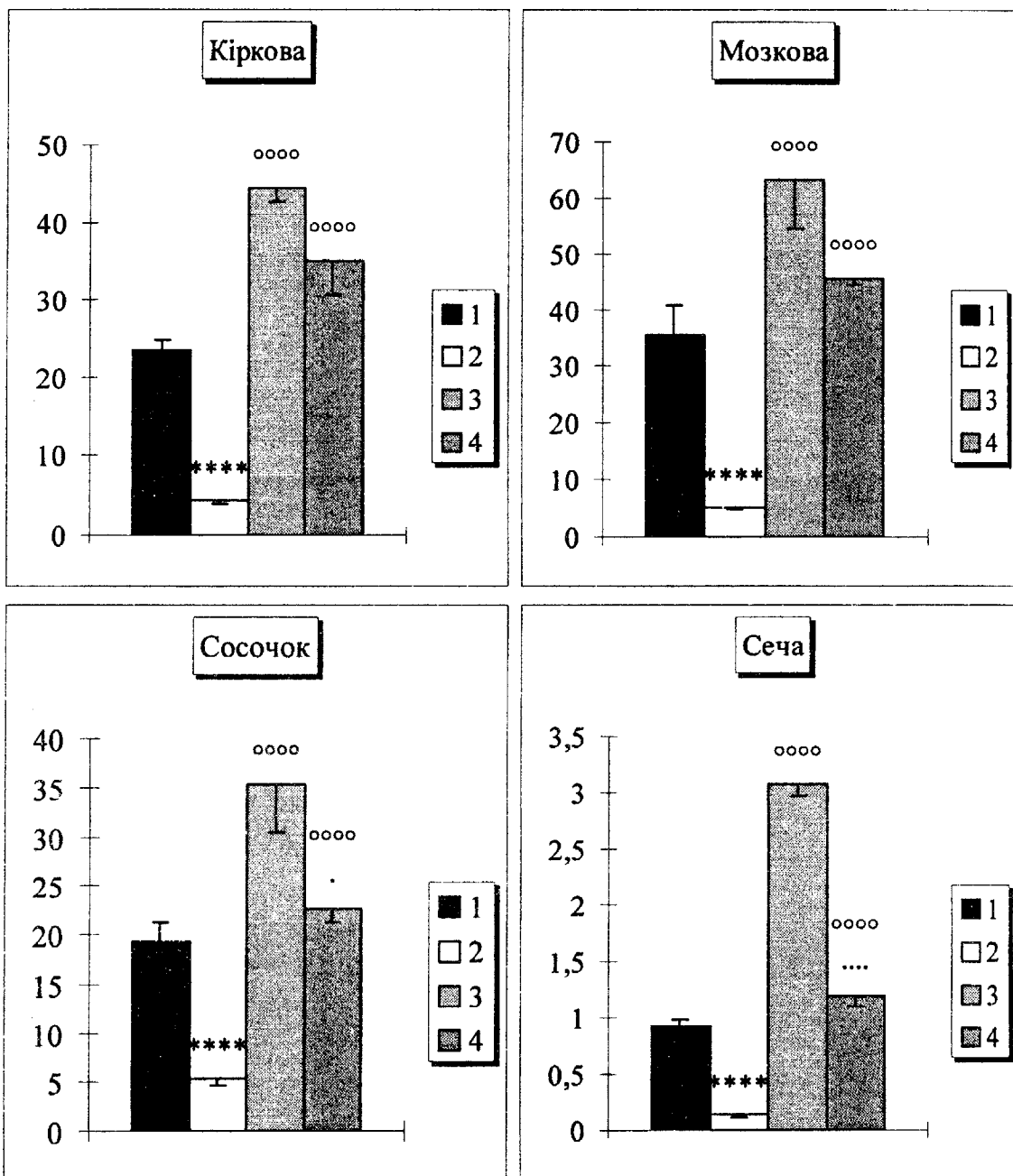


Рис. 1. Порівняльна характеристика впливу Wobe Mugos E і еналоприлу на ферментативну фібринолітичну активність ( $E_{440}/г/год$ ) нирок та сечі за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента на 30-ту добу поліурічної стадії сулемової нефропатії: 1) контроль; 2) тубуло-інтерстиційний компонент; 3) тубуло-інтерстиційний компонент + Wobe Mugos E; 4) тубуло-інтерстиційний компонент + еналоприл.  
 Вірогідність різниць відмічено: \*\*\*\* -  $p < 0,001$  у порівнянні з контролем;  
 \*\*\*\* -  $p < 0,001$  у порівнянні з тубуло-інтерстиційним компонентом;  
 --  $p < 0,05$  і .... -  $p < 0,001$  у порівнянні з тубуло-інтерстиційним компонентом на фоні введення Wobe Mugos E.

та Wobe-Mugos E призводить до зниження інтенсивності реакцій пошкодження, що зменшує утворення факторів хемотаксису типу лейкотрієну  $B_4$ , а це в свою чергу гальмує інфільтрацію цих ділянок макрофагами і, відповідно, знижує активність колагенази. Зростання фібринолітичної активності на фоні введення цих препаратів зумовлене нормалізацією роботи проксимального відділу нефрону та юкстагломерулярного апарату нирок, де синтезується основа фібринолітичної системи нирок- уроріназа, яка надходить в просвіт нефрону і забезпечує ефективний фібриноліз в кірковій, мозковій речовині, сосочку нирок та сечі [1].

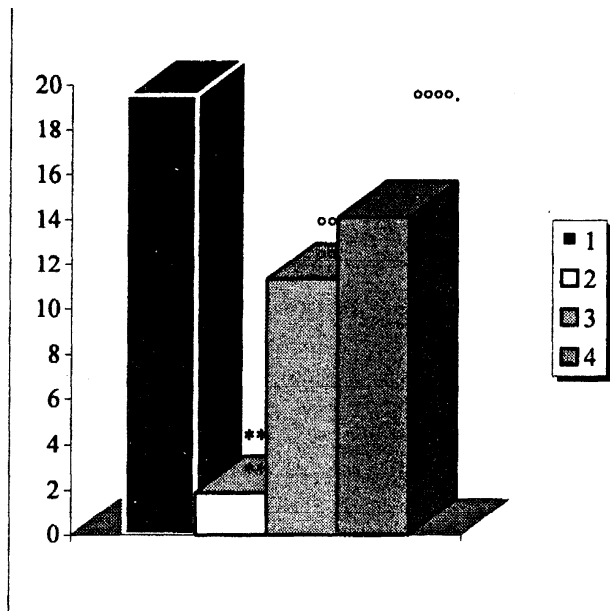


Рис. 2. Порівняльна характеристика впливу Wobe Muges E і еналоприлу на активність сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок (мкг/мг білка/год) за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента на 30-ту добу поліуричної стадії сулемової нефропатії:

1) контроль; 2) тубуло-інтерстиційний компонент; 3) тубуло-інтерстиційний компонент + Wobe Muges E; 4) тубуло-інтерстиційний компонент + еналоприл.

Вірогідність різниць відмічено: \*\*\*\*-  $p < 0,001$  у порівнянні з контролем;

\*\*\*\*-  $p < 0,001$  у порівнянні з тубуло-інтерстиційним компонентом;

-  $p < 0,02$  у порівнянні з тубуло-інтерстиційним компонентом на фоні введення Wobe Muges E.

Таким чином, за умов поліуричної стадії сулемової нефропатії встановлено спорідненість захистного впливу еналоприлу і Wobe Muges E на розвиток тубуло-інтерстиційного компонента, що супроводжувалося нормалізацією тканинних систем необмеженого протеолізу та фібринолізу, покращанням кислотовидільного процесу ниркових каналців та зростанням активності сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині нирок.

**Література.** 1. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза.-К.:Здоров'я, 1993.- 344 с. 2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16/ Черновицкий мединститут.-Киев, 1987.- 38 с. 3. 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/ Буковинська держ. мед. академ.-Одеса, 1996.- 36 с. 4. Мазуров В.И., Лил А.М., Стернин Ю.И. Системная энзимотерапия.- СПб.: Моби Дик, 1996.- 206 с. 5. Роговий Ю.Є., Гоженко А.І., Мислицький В.Ф. та ін. Захисний вплив Wobe Muges E на протеолітичну активність нирок за сулемової нефропатії в період формування тубуло-інтерстиційного компонента// Буковинський медичний вісник.-1998.-Т.2, N 4.- С.172-177. 6. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.- СПб.: Лань, 1997.- 304 с. 7. Торчинский Ю.М. Об активности дегидразных систем и содержание сульфгидрильных групп в некоторых отделах мозга кошки// Биохимия.-1959.-Т.24, N3.- С. 496-502. 8. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий)// Архив патол.- 1991.- Т. 53, N 7.- С. 7-14. 9. Border Wayne A., Noble Nancy A. Interactions of transforming growth factor-b and angiotensin II in renal fibrosis // Hypertension.-1998.- V.31, N1.- P. 181-188. 10. Heidland A., Sebekova K., Paczek L. et al. Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies// Kidney Int.-1997.- V. 52.- Suppl. 62.- P. 1-4. 11. Hirawa N., Uehara Y., Nagata T., Omata M. Differential effects on renal injury between angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin receptor antagonism in dahl rats// Hypertension.-1993.-V. 21, N4.-P. 555. 12. Horl W.H. ACE-Hemmer und Niere // Wien. med. Wochenschr.- 1996.-V.146, N 11.-P. 231-235. 13. Lowry O.H., Rosebrough N.I., Parr A.L., Randall R.I. Protein measurement with Folin phenol reagent// J.Biol.Chem.- 1951.-V. 193, N1.- P. 265-275. 14. Marinides G.N., Groggel G.C., Cohen A.H. et al. Failure of angiotensin converting enzyme inhibition of affect the course of chronic puromycin aminonucleoside nephropathy// Amer. J. Pathol.- 1987.- V. 129, N 2.- P. 394-401. 15. 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.

**A COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ENALOPRIL AND WOBE MUGOS E INFLUENCE ON THE FUNCTIONAL - BIOCHEMICAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF THE TUBULO-INTERSTITIAL COMPONENT DEVELOPMENT**

*V.P.Pishak, Yu.E.Rogovoi, V.F.Myslytskyi, L.O.Filipova,  
V.M.Magalias, M.V.Khalaturnik, I.A.Plesh, M.D.Perepeliuk*

**Abstract.** In experiments on 47 white non-line male rats the uniformity of the protective influence of enalapril and Wobe Mugos E on the development of the tubulo-interstitial component was established. The latter was accompanied by a normalization of the tissue systems of unlimited proteolysis and fibrinolysis, an improvement of the acid excreting process of the renal tubules and by an increase of the succinic dehydrogenase activity in the renal cortical substance.

**Key words:** Enalapril, Wobe Mugos E, tubulointerstitial component, unlimited proteolysis, fibrinolysis, succinic dehydrogenase.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

---