УДК 616.12–008.331.1–092:577.861:577.156.1:616.89–008.441.13

*Л.М. Самохіна, В.В. Ломако**

ЕЛАСТАЗИ ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬ-ЗАЛЕЖНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ

Державна установа "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України" (м. Харків)

***Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків)**

Роботу виконано в рамках теми «Фізіологічні і патофізіологічні механізми дії низьких температур на стан центральної нервової, серцево-судинної та ендокринної систем у тварин різних вікових груп», номер держреєстрації 0106U002162.

Вступ. Атрибутивний ризик розвитку гіпертонічної хвороби за умов тривалого вживання алкоголю (ТВА) становить близько 16 % [8]. Жінок вважають менш уразливими, при цьому за умов прийому однакової дози алкоголю, в крові у жінок порівняно з чоловіками виявляють більш високу концентрацію етанолу, співвідношення становить 4:3, що пояснюють не тільки більшою долею всмоктування випитого етанолу, але й участю естрогенів, які взаємодіють з алкогольдегідрогеназами, зменшуючи їх активність, тим самим подовжуючи час перебування етанолу в крові [14]. Крім того, менша маса тіла і менший вміст води в жіночому організмі зменшує об'єм розповсюдження етанолу, що також підвищує його концентрацію [9].

Алкоголь викликає токсичні зміни практично у всіх органах і системах, що обумовлено його хімічними властивостями і особливостями біотрансформації [8]. Молекула етанолу – двохатомний спирт, добре розчиняється як у воді, так і в жирах, і відповідно легко проникає у всі тканини і через всі тканинні бар'єри. Особливості впливу алкоголю на організм залежить від ряду об'єктивних і суб'єктивних чинників. У людей, що постійно вживають алкоголь, спостерігають кардіомегалію, зменшення скоротливої здатності міокарда (з супутніми зниженнями фракції викиду і ударного об'єму), фіброз міокарда, збільшення ризику розвитку гіпертензії, руйнування мікрофібрилярної структури, інш. Надмірне епізодичне вживання алкоголю збільшує ризик коронарної хвороби серця у чоловіків і жінок середнього віку [13]. Ризик розвитку гіпертензії особливо зростає у чоловіків старшого віку. До того ж, для осіб чоловічої статі середнього і старшого віку, осіб жіночої статі молодого віку характерним вважають і кардіопротекторний ефект алкоголю, вказують на зменшення ризику серцево-судинних захворювань при регулярному вживанні алкоголю в невеликих кількостях.

Дослідження на тваринах з використанням різних моделей алкоголізації також свідчать про неоднозначний і достатньо суперечливий вплив етанолу на метаболізм окремих нейромедіаторів і рецепторних білків, функціонування іонних каналів, активність деяких ферментних систем, біосинтез білків [2].

Чітких уявлень про взаємозв'язки і послідовності метаболічних порушень, які ініціюють розвиток алкоголь-залежної гіпертензії (АЗГ) до теперішнього часу немає. До механізмів розвитку патологічних змін включають оксидативне пошкодження, уповільнення синтезу білка та інш. Відомо, що до оксидативного пошкодження залучені нейтрофіли, активація яких призводить до вивільнення вільних радикалів разом з серіновою еластазою та іншими ферментами. Серінова еластаза (Ел) (КФ3.4.21.37) азурофільних гранул нейтрофільних гранулоцитів володіє широкою специфічністю стосовно білкових субстратів, підвищує каталітичну спроможність інших протеолітичних ферментів. Ел гідролізує еластин, протеоглікани, гемоглобін, фібриноген, неспіральні ланцюги колагену, розщеплює поперечні зв'язки між ними та інш. Активація еластази може призводити до деструктивних змін тканин. Відомо також, що вивільняють еластазу не тільки нейтрофіли, але і гладком'язові клітини (серінова еластаза), макрофаги (металоеластаза або матрична металопротеаза 12), ендотеліоцити (тіолова еластаза). Роль різних за походженням еластаз в формуванні алкоголь-залежних змін внутрішніх органів не досліджена.

Регуляція активності еластаз в організмі відбувається за участю б-1-інгібітора протеїназ (б-1-ІП), значення якого в контролі активності еластаз за умов ТВА лишається не виясненим.

Мета дослідження - вивчити активність еластаз та б-1-ІП за умов ТВА у щурів та винайти ознаки формування статевих особливостей розвитку АЗГ.

Об'єкт і методи дослідження. Експеримент проводили з залученням статевозрілих щурів 5-6-тимісячного віку (n=10, 5 - самки, 5 - самці), яких утримували у клітках в умовах вільного вибору між водою і розчином етанолу. Використовували "двохпляшковий метод". Протягом 1-го тижня щури одержували 5 % розчин етанолу, протягом 2-го - 10 %, а 3-го і до кінця експерименту - 15 %. Тобто в період формування потягу до алкоголю щури споживали від 5-15 мл/кг до 50 мл/кг. Загальний термін впливу - 10 місяців. Тиск контролювали за допомогою медичного тонометра, манжету накладали на хвіст. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації.

Контроль - щури 15-16-тимісячного віку (n=10, 5 - самки, 5 - самці).

Активність еластази (Ел) (загальна активність), ендотеліальної (тіолової) (ЕЕл), макрофагальної (металоеластази (МЕл)) та еластазоінгібіторну активність (ЕІА) а-1-ІП досліджували в гомогенатах тканин кори мозку (КМ), легень, серця, печінки, нирок високочутливим ферментативним методом [3]. Принцип методу засновано на використанні в якості субстрату протеолітичної реакції імобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрону), який наперед кон`югований із Ала-Ала. У якості контролю використовували розчини Ел активністю від 0,0005 до 0,5 Од./мг білка. Для визначення активності ЕЕл перед протеолітичною реакцією пригнічували серінові та металопротеїнази доданням до дослідних зразків 1:1 інгібіторного розчину, який містить 0,02 % фенілсульфонілфлюориду (ФСФ) та 6 % етилендіамінтетраацетату. Для визначення активності МЕл перед протеолітичною реакцією пригнічували серінову Ел та тіолову ЕЕл доданням до дослідних зразків 0,04 % ФСФ та 0,1 % монойодацетату. Інкубували 5 хв при 37 °С. Для визначення ЕІА б-1-ІП перед протеолітичною реакцією до досліджуваних зразків додавали надлишок еластази (розчин активністю 0,5 Од./мг білка) 1:1 для зв`язування з інгібітором, інкубували 15 хв при 20 ^{0}С. Після протеолітичної реакції видаляли продукти реакції відмиванням і визначали оптичну щільність пероксидази. Результати активності еластаз та ЕІА б-1-ІП виражали в Од./мг білка. Концентрацію білка визначали методом Бредфорда.

В роботі використовували пероксидазу хрону, еластазу, ФСФ, монойодацетат фірми ''ICN'' (США), Ala-Ala фірми Fluka (Німеччина), етилендіамінтетраацетат, альбумін сироватки бика, полістиролові плашки стріпові (Росія) та фотометр-аналізатор імуноферментний Humanreader №2106-1709 фірми "Human" (Німеччина).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом Стьюдента-Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Артеріальний тиск у алкоголізованих щурів становив 176,70±20,68 мм рт.ст. проти 130,00±12,25 мм рт.ст. в контролі без статевих відмінностей.

Відзначено відмінний характер змін активності Ел від ЕЕл та МЕл, що вказує на суттєвий вклад серінової еластази (нейтрофільного походження) в прояв загальної активності Ел **(табл.1-3)**.

Виявлено, що у самок в нормі, порівняно з самцями, активність Ел вірогідно вища у серці та нижча у нирках, ЕЕл – вища в КМ та печінці, МЕл - в КМ та легенях **(табл.1-3)**. За умов АЗГ порівняно з контролем виявлено у самців зниження активності Ел, МЕл у всіх вивчених зразках, ЕЕл - в КМ та нирках, а у самок - зростання активності Ел у всіх вивчених зразках, ЕЕл - окрім печінки, і зниження МЕл у всіх досліджених зразках, окрім нирок, де зміни відсутні. Відзначено, що у самок, порівняно з самцями, за умов АЗГ активність МЕл вища. Зміни активності еластаз відбуваються на фоні зниження ЕІА б-1-ІП у всіх зразках, окрім нирок, де відзначено її зростання незалежно від статі **(табл. 4)**.

Таблиця 1

Активність еластази у щурів за умов алкоголь-залежної гіпертензії (n=5), (M±m) Од. х 10^{-3}/мг білка

	Кора мозку	Легені	Серце	Печінка	Нирки
Контроль, самці	0,608±0,221	0,336±0,067	0,146±0,030	0,360±0,110	12,39±3,00
АЗГ, самці	0,103±0,002*	0,064±0,005*	0,080±0,003*	0,045±0,003*	0,076±0,009*
Контроль, самки	0,885±0,221	0,402±0,134	0,664±0,221#	0,499±0,138	0,080±0,023#
АЗГ, самки	9,624±2,293***###	6,293±1,840***###	5,387±1,354***###	4,590±1,028***###	8,571±3,023**##

Примітка тут і надалі. *, **, * - ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем, #, ##, ### - порівняно з самцями, p<0,05, 0,01, 0,001, відповідно.**

Таблиця 2

Активність ендотеліальної еластази у щурів за умов алкоголь-залежної гіпертензії (n=5), (M±m) Од. х 10^{-3}/мг білка

	Кора мозку	Легені	Серце	Печінка	Нирки
Контроль самці	0,431±0,105	-	-	0,055±0,013	0,624±0,026
АЗГ, самці	0,097±0,011**	0,045±0,010	0,112±0,022	0,062±0,019	0,059±0,009*
Контроль самки	2,268±0,553#	0,906±0,234	0,619±0,177	0,585±0,138#	0,445±0,118
АЗГ, самки	4,436±1,165* ###	4,48±1,12 #	3,483±0,870* ##	0,876±0,304###	1,295±0,299##

Таблиця 3

Активність металоеластази у щурів за умов алкоголь-залежної гіпертензії (n=5), (M±m) Од. х 10^{-3}/мг білка

	Кора мозку	Легені	Серце	Печінка	Нирки
Контроль, самці	1,77±0,22	0,738±0,033	-	2,024±0,332	1,099±0,326
АЗГ, самці	0,007±0,002***	0*	0,016±0,003	0,026± 0,008***	0***
Контроль, самки	6,585±2,324#	2,483±0,604	2,833±0,929	2,468±0,776	1,188±0,297
АЗГ, самки	0,714±0,187	0,986±0,240#	0,009±0,003	0,304±0,076	1,694±0,232###

Таблиця 4

Еластазоінгібіторна активність б-1-інгібітора протеїназ у щурів за умов алкоголь-залежної гіпертензії (n=5), (M±m) Од. х 10^{-3}/мг білка

	Кора мозку	Легені	Серце	Печінка	Нирки
Контроль, самці	548,8±4,0	334,9±0,3	429,8±5,3	277,0±0,2	296,5±0,2
АЗГ, самці	375,0±0,3*	266,5±0,1*	322,1±0,2**	190,4±0,1*	331,4±0,2*
Контроль, самки	550,5±1,3	334,4±0,6	441,8±0,3	275,7±1,0	296,8±0,1
АЗГ, самки	375,9±0,1*	266,5±0,1*	322,4±0,1*	190,4±0,1*	332,2±0,1*

Підвищена локальна активність Ел в контролі в серці може свідчити про стимуляцію її вивільнення нейтрофілами і обумовлювати інтенсивність процесів (у самок - в серці, у самців - в нирках), пов'язаних з гідролізом еластину, протеогліканів та інш. Більш низька активність Ел у самців в серці, порівняно з самками, може бути пов'язана зі зниженням серцевосудинної функції з віком.

Зниження активності Ел у самців за умов АЗГ може свідчити про витрачення даного ферменту без активації її вивільнення нейтрофілами, а також - про зменшення інтенсивності та поширеності процесів, пов'язаних з гідролізом еластину та інш. Вплив алкоголю призводить таким чином до пригнічення розвитку деструктивних процесів в тканинах, і згодом - до накопичення фібриногену, колагену та інш. Це може бути обумовлено зниженням функції нейтрофілів [8]. Вважають, що ускладненням хронічного зловживання алкоголем є генералізована лейкопенія, яка включає зменшення кількості і зниження функцій нейтрофілів, Т-лімфоцитів та інш. Алкоголь може заважати міграції нейтрофілів і фагоцитозу.

Зростання активності Ел у самок під впливом алкоголю може бути обумовлено на відміну від самців активацією нейтрофілів, що супроводжується вивільненням інших ферментів, реактивних форм кисню, катіонних пептидів, ейкозаноїдів, і в нормі є захистом проти патогенних мікроорганізмів [12]. Але посилення окислювального стресу, активація нейтрофілів внаслідок тривалого (роки) вживання алкоголю може призводити до зменшення синтезу поверхневоактивних речовин, апоптозу і підвищення проникності клітин [8]. Враховуючи властивості Ел сприяти підвищенню каталітичної спроможності інших протеолітичних ферментів, суттєвий характер її зростання у самок свідчить про значну активацію реакцій лімітованого протеолізу під впливом тривалого вживання алкоголю. Надмірне зростання активності Ел може бути пов'язано і з оксидативним стресом, призводити до локального порушення клітинного гомеостазу, індукувати пошкодження тканин, результатом чого є розвиток органної дисфункції, атрофічних процесів в органах.

Отримані результати узгоджуються з даними про вплив алкоголю на КМ, інші тканини внутрішніх органів. Так, відомо, що зловживання алкоголем похилому віці прискорює розвиток атрофії структур головного мозку, в тому числі загибель сірої речовини [8].

Алкоголь знижує захист легень проти інфекції (фагоцитоз та інш.) внаслідок підвищення проникності альвеолярних клітин типу II, що може бути обумовлено змінами активності Ел.

Активація Ел може бути пов'язана зі збільшенням її акумуляції в гладеньком`язових клітинах, що призводить до розвитку і прогресування судинних гіпертензивних змін, порушення функціонування органів-мішеней [15]. Отже, розвиток АЗГ у самок може бути обумовлений формуванням гіпертензивних змін за участю Ел нейтрофільного походження.

Стимулювання нейтрофілів в печінці може бути ланцюгом патогенетичних змін, а саме розвитку алкогольного гепатиту, гістологічна карти-

на якого характеризується поразкою гепатоцитів, нейтрофільним інфільтратом і перицелюлярним фіброзом і обумовлено дією різних цитокінів і хемоаттрактантів [8]. Ключову роль в патогенезі багатьох запальних хвороб, в тому числі алкогольної хвороби печінки грає прозапальний цитокін ФНП-б [10]. Первинним джерелом цитокінів в печінці є клітини Купфера. Слід зазначити, що для цирозу печінки характерним є відкладення колагену в перисинусоїдальному просторі навкруги гепатоцитів [8], що може бути пов'язано зі зниженням активності Ел, яке ми спостерігали у самців.

Порушення функції нирок, обумовлене тривалим вживанням алкоголю, є передумовою гострої ниркової недостатності і може бути обумовлено зміною активності Ел. Враховуючи існуючі припущення щодо ризику розвитку, характеру, тяжкості та результату алкогольної нефропатії у чоловіків, яка залежить від інтенсивності вільнорадикальних процесів, при цьому залучення в патологічний процес нирок відзначають лише у 29,8 % хворих, більшість - без їх ураження [6], можна свідчити про участь Ел нейтрофільного походження у формуванні патології нирок при АЗГ лише у самок. Зростання активності Ел в нирках у самок може бути обумовлено проникненням нейтрофілів у клубочки, їх взаємодією з мезангіальними клітинами, що призводить до розвитку патологічних змін. Вивільнення еластази нейтрофілів сприяє порушенню функціональної цілісності мембран мезангіальних клітин, що може бути пов`язано з накопиченням екстрацелюлярного матриксу в капілярах.

Зазначена більша активність ЕЕл у самок в контролі на відміну від самців в КМ та печінці пов'язана, скоріше за все, з відзначеними вище властивостями Ел, а саме її сприянням активації реакцій лімітованого протеолізу, і свідчить про суттєвий вклад ЕЕл у самок в забезпечення функціональної активності мозку та печінки.

Зниження активності ЕЕл у самців за умов АЗГ в КМ та нирках свідчить про локальне витрачення даного ферменту без активації синтетичних процесів в ендотеліоцитах. Це може призводити до зменшення інтенсивності та поширеності процесів, пов'язаних з гідролізом еластину та інш., обумовлених участю еластази ендотеліального походження. Можна вважати, що вплив алкоголю призводить до пригнічення функціональної активності ендотелію судин мозку та нирок.

Активація ЕЕл (як і Ел) за умов АЗГ у самок може бути пов'язана з розвитком оксидативного пошкодження тканин [5]. Слід зазначити також, що активація ЕЕл є часткою змін перебігу ендотелій-залежних процесів, які включають тонус, проникливість судин, інш. Ендотелій судин грає важливу роль в регуляції місцевих процесів гемостазу, проліферації, міграції клітин крові крізь судинну стінку [1]. Надмірне зростання активності ЕЕл може призводити до розвитку структурних змін судин, а саме до змін еластичності волокон, що забезпечують протидію розтягнутості судин, сприяти зменшенню опору деформації, збільшенню жорсткості [11]. Вивільнення ЕЕл може призводити до порушення цитоскелету ендотеліальних клітин мікросудин мозку, дисфункції гематоенцефалічного бар'єру, порушень мозкового кровообігу та кровопостачання периферичних органів (за нашими даними це стосується легень, серця та нирок). Відсутність змін активності ЕЕл у самок в печінці за умов АЗГ вказує на більшу стійкість ендотелію судин, що може забезпечувати ефективну детоксикацію організму.

Більша активність МЕл в контролі у самок, на відміну від самців, в КМ і легенях може бути пов'язано з локальною активацією макрофагів і безпосередньо відображатися на інтенсивності обмінних процесів. МЕл своєю активністю може сприяти розвитку деструктивних процесів, при цьому зниження її рівня за умов АЗГ може свідчити про її витрату в процесі посилення деградації екстрацелюлярного матриксу [11] та відсутність синтезу.

Більша активність МЕл у самок порівняно з самцями за умов АЗГ може віддзеркалюватися як на інтенсивності обмінних процесів, так і захисті організму проти інфекції. У самців хронічне вживання алкоголю призводитиме до зменшення кількості і зниження функцій макрофагів, а саме зниження очищення крові макрофагами, і як наслідок може виникати легенева інфекція (наприклад, пневмонія, туберкульоз) [8]. При цьому суттєвий характер зниження активності МЕл в печінці може бути пов'язаний зі зменшенням кількості макрофагів, враховуючи той факт, що печінка є одним з основних джерел цих клітин.

Відсутність змін активності МЕл в нирках порівняно з контролем у самок може свідчити про захищеність даного органу від ушкодження за умов АЗГ і бути обумовлена здатністю макрофагів продукувати ще й кисневі радикали, що є необхідним компонентом природженого імунітету [7].

Зниження ЕІА в КМ, легенях, серці, печінці за умов АЗГ вказує на витрачення б-1-ІП в процесі пригнічення активності усіх досліджених еластаз в тканинах самців і лише МЕл у самок. Можна свідчити про недостатній ресурс б-1-ІП щодо пригнічення активності еластаз, особливо у самок. Останнє може бути обумовлено більшою активацією окислювальних процесів у самок, порівняно з самцями, що призводить до окислення Мет активного центру б-1-ІП та зниження його ЕІА. Зростання ЕІА за умов АЗГ в нирках вказує на більшу захищеність цього органу від надлишкової активності еластаз, зокрема макрофагального походження.

Висновки. Розвиток АЗГ у щурів-самців призводить до зниження активності еластаз: Ел - у всіх досліджених тканинах, ЕЕл - в КМ та нирках, МЕл - в КМ, легенях, печінці та нирках, що може обумовлювати розвиток ускладнень,

пов'язаних з пригніченням функцій нейтрофілів, функціональної активності ендотелію судин, деградацією екстрацелюлярного матриксу.

У самок щурів за умов АЗГ активність Ел зростає у всіх зразках, ЕЕл - окрім печінки, що скоріше за все пов'язано з розвитком оксидативного пошкодження, а МЕл - знижується у всіх зразках, окрім нирок, що можливо є наслідком її витрачення в процесі деградації екстрацелюлярного матриксу.

Зміни активності еластаз відбуваються на фоні зниження ЕІА б-1-ІП незалежно від статі у всіх зразках, окрім нирок, де відзначено її зростання, що забезпечує захищеність останніх від надлишкової активності еластаз.

Персективи подальших досліджень. Перспективним є дослідження можливостей корекції порушень, викликаних тривалим споживанням алкоголю, під дією низьких температур, а саме - ритмічного холодового впливу, який гальмує участь еластази у процесах органного ушкодження [4].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Панина И.Ю. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек / И.Ю. Панина // Нефрология. - 2006. - Т.10, №2. - С. 33-37.
2. Пархоменко Ю.М. Характерные метаболические нарушения в тканях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя / Ю.М. Пархоменко, Г.В. Донченко, С.Ю. Пилипчук // Укр.біохім. журн. - 2007. - Т.79, №3. - С. 61-69.
3. Пат. 45068 Україна, МПК (2004) G01N33/48. Набір для визначення активності ендотеліальної еластази в біологічних рідинах / Самохіна Л.М., Максимова Н.А. - № u 2001042735; заяв. 23.04.01; Опубл.: 15.06.2004. - Бюл.№6. - 6 с.
4. Самохина Л.М. Влияние ритмического холодового воздействия на активность отдельных ферментов у старых крыс со стимулированной гипертензией / Л.М. Самохина // Проблемы криобиологии. - 2003. - №1. - С. 20-25.
5. Самохина Л.М. Эндотелиальная эластаза и катепсин G при окислительном стрессе, вызванном введением хлоридов кобальта и ртути. / Л.М. Самохина, И.А. Познахарева, А.А.Самохин // Матер. Республиканской научно-практической конференции "Атеросклероз и атеротромбоз: новое в патогенезе, клинике, лечении".- Харьков, 2001. - С. 103.
6. Сибирева О.Ф. Состояние антиоксидантного потенциала крови и свободнорадикальное окисление липидов у больных алкоголизмом, ассоциированным с поражением почек / О.Ф. Сибирева, Е.Ю. Хитринская, Е.В. Калюжина // Нефрология.- 2009. - Т.13, №1. - С. 78-81.
7. Топчий И.И. Окислительный стресс, повышение содержания ассиметричного диметиларгинина и разобщенность NO-синтаз как факторы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек / И.И. Топчий // Укр. терапевт. журн.- 2007. - №3. - С.8-14.
8. Barclay G. A. Adverse physical effects of alcohol misuse. / G.A. Barclay, J. Barbour, S. Stewart // Advances In Psychiatric Treatment. - 2008. - V.14.- P.139–151.
9. Ely M. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for body water / M. Ely, R. Hardy, N.T. Longford, M.E.J. Wadsworth // Alcohol and Alcoholism. - 1999. - V.34, №6.- P.894–902.
10. Ely M. Inhibition of tumor necrosis factor alpha secretion in rat Kupffer cells by siRNA: In vivo efficacy of siRNA-liposomes. / Jing Y., Shishkov A., Ponnappa B.C. // Biochim Biophys Acta. - 2008.- V.1780, №1. - P. 34-40.
11. Kukacka J. Protein remodeling of extracellular matrix in rat myocardium during four-day hypoxia: the effect of concurrent hypercapnia. / J. Kukacka, J. Bibova, H. Ruskoaho, V. Pelouch //Gen. Physio.l Biophys. - 2007. - V.26, №2.- P. 133-142.
12. Lee W.L. Leukocyte elastase. Physiological functions and role in acute lung injury / W.L. Lee, G.P. Dovney // Am. J. Respir. Crit. Care Ved. - 2001. - V.164, №5. - P.896-904.
13. Ren J. Mechanisms of alcoholic heart disease / J. Ren, L.E. Wold // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. - 2008. - V.2, №6. - P. 497-506.
14. Thomasson H.R. Gender differences in alcohol metabolism: physiological responses to ethanol / H.R. Thomasson // Recent Developments in Alcoholism. Ed. M. Galanter.- New York: Plenum Press. - 1995. - V.12. - P.163–179.
15. Yamada E. Elastase-like enzyme in the aorta of spontaneously hypertensive rats / E. Yamada, F. Hazama, H. Kataoka // Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.- 1983.- V.44, №2.- P.241-245.

УДК 616.12–008.331.1–092:577.861:577.156.1:616.89–008.441.13

ЭЛАСТАЗЫ ПРИ АЛКОГОЛЬ-ЗАВИСИМОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА

Самохина Л.М., Ломако В.В.

Резюме. У крыс-самцов отмечено снижение активности металлоэластазы (МЕл) в коре мозга (КМ), легких, печени и почках, эндотелиальной эластазы (ЕЕл) - в КМ и почках, эластазы (Ел) - во всех изученных тканях. У самок активность Ел повышается во всех образцах, ЕЕл - кроме печенки, МЕл - снижается (кроме почек). Эластазоингибиторная активность α-1-ингибитора протеиназ снижается независимо от пола во всех образцах, кроме почек (повышается).

Ключевые слова: эластаза, эндотелиальная эластаза, металлоэластаза, эластазоингибиторная активность -1-ингибитора протеиназ, пол, алкоголь-зависимая гипертензия.

УДК 616.12–008.331.1–092:577.861:577.156.1:616.89–008.441.13

ЕЛАСТАЗИ ПРИ АЛКОГОЛЬ-ЗАЛЕЖНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ

Самохіна Л.М., Ломако В.В.

Резюме. У щурів-самців відзначено зниження активності металоеластази (МЕл) в корі мозку (КМ), легенях, печінці та нирках, ендотеліальної еластази (ЕЕл) - в КМ і нирках, еластази (Ел) - у всіх досліджених тканинах. У самок активність Ел зростає у всіх зразках, ЕЕл - окрім печінки, МЕл - знижується (окрім нирок). Еластазоінгібіторна активність -1-інгібітора протеїназ знижується незалежно від статі у всіх зразках, окрім нирок (зростає).

Ключові слова: еластаза, ендотеліальна еластаза, металоеластаза, еластазоінгібіторна активність -1-інгібітора протеїназ, стать, алкоголь-залежна гіпертензія.

UDC 616.12–008.331.1–092:577.861:577.156.1:616.89–008.441.13

ELASTASE at the ALCOHOL-DEPENDENT HYPERTENSION in RATS of BOTH SEX

Samokhina L.M., Lomako V.V.

Summary. At rats-males results in the decrease of activity of metalloelastase (MEl) in the cerebral cortex (CC), lung, liver and kidneys, endotelial elastase (EEl) - in CC and kidneys, elastase (El) - in all explored tissues. At the females the El activity increase in all tissues, EEl - except for a liver, but MEl - decrease (except for kidneys). The elastase-inhibitory activity of -1-proteinase inhibitor is decreased independently of sex in all tissues, except for kidneys (its increased).

Key words: elastase, endotelial elastase, metalloelastase, elastase-inhibitory activity of -1-proteinase inhibitor, sex, alcohol-dependent hypertension.

Стаття надійшла 6.01.2011 р.

УДК 616.12–009.72–085.225.2–06

Е.В.Соломко

ИЗУЧЕНИЕ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНОВ И ФИБРАТОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет (г. Одесса)

Работа выполнена в рамках исследования «Дифференцированные подходы к липидкоррригирующей терапии больных ИБС», № ГР 0108U011005.

Вступление. Известно, что в настоящее время Украина занимает лидирующие позиции в Европе по смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. При этом интересно отметить, что за счёт развития новых технологий (ранняя госпитализация, тромболизис, стентирование и т.д.) на Украине за последние 10 лет отмечается снижение показателя смертности и летальности от острого инфаркта миокарда (20,8 в 1995г. и 15,5 в 2005г. – на 100 тыс. нас.), что, по логике, должно снижать общую смертность от ИБС. Однако этого не наблюдается по причине увеличения смертности от её стабильных форм (524,8 в 1995 г. и 691,3 в 2005 г.), приводящих, в конечном итоге, к прогрессирующей коронарной недостаточности [4].

Наиболее распространённый тип стабильных форм ИБС – стабильная стенокардия напряжения, причём давно известно, что более чем в 90% случаев базисом для её формирования являются поражённые атеросклерозом коронарные артерии. Таким образом, борьба с сердечно-сосудистой патологией сводится, в подавляющем большинстве, к борьбе с атеросклерозом. Общепризнанным и давно изученным фактором риска его развития считается холестеринемия, однако, исследования последних десятилетий продемонстрировали значительный вклад в атерогенез также липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), хиломикронов (ХМ) и триглицеридов (ТГ) [12,5]. Параллельно проводящиеся в большом количестве исследования по коррекции данных нарушений позволили прийти к однозначному выводу, что в настоящее время лидером в гиполипидемических эффектах можно считать статины, являющиеся одновременно эффективными средствами профилактики ИБС и её осложнений [14,19].Однако самые последние исследования в области липидологии показывают, что гиперхолестеринемия является не единственным механизмом, провоцирующим атерогенез. Получены убедительные данные, что снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), участвующих в переносе ХС из тканей обратно в печень, способствует атерогенности крови и является независимым фактором риска ИБС [24,9,10]. Однако действие статинов, являющихся сегодня обязательной составляющей терапии любого больного ИБС, на ЛПВП не столь велико как на основные атерогенные фракции. Значительно больше это влияние выражено у другого класса гиполипидемических средств – фибратов, к тому же их влияние на ТГ также является большим [18,21,20]. В связи с этим совместное применение статинов и фибратов является весьма обоснованным. Однако, следует учитывать, что оба класса препаратов имеют побочные действия, а также тот факт, что их совместное применение может усиливать частоту и выраженность этих побочных эффектов.

Наиболее серьёзными из них для статинов являются миопатия, вплоть до рабдомиолиза, а также повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [1,22,2]. Сообщается также о диспепсических явлениях, со стороны нервной системы – о головной боли, депрессии, диплопии, иногда мышечных судорогах [7], со стороны опорно-двигательного аппарата – мышечная слабость, миопатия, миалгии, ри-