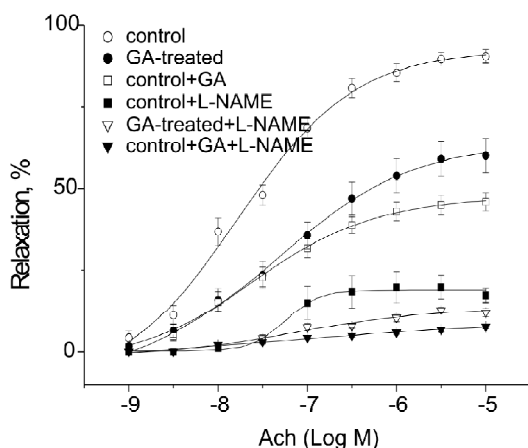


Рис. 1 Кривые зависимости "доза-эффект" на ацетилхолин, полученные на сосудистых препаратах контрольных и экспериментальных животных



○ – контрольные животные;
 ● - экспериментальные животные (введение БГК в желудок в течение 21 дня);
 □ – контрольные животные + БГК (введение непосредственно в перфузионный раствор);
 ■ - контрольные животные + L-NAME;
 ▲ - экспериментальные животные + L-NAME;
 ▲ - контрольные животные + БГК + L-NAME.
 Результаты представлены в процентах от максимального сокращения, вызванного фенилэфрином. В все эксперименты были выполнены при введении индометацина в перфузионный раствор.

Таким образом, длительное введение БГК вызывает развитие артериальной гипертензии за счет значительного угнетения ЭЗГФ компоненты эндотелий-зависимого расслабления сосудов.

УДК: 612.017.4:579.871.1:616.12.018.27

М.М. Цветкова

Стан системи еластаза-інгібітори протеолізу в тканинах серця при дифтерійній інтоксикації

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Ключові слова: еластаза • інгібітори протеїназ • дифтерійна інтоксикація

Відомо, що найчастіше ускладнення дифтерії спостерігаються з боку серцево-судинної системи. Механізм ушкодження міокарда з подальшим розвитком міокардиту остаточно не вивчено. Проте відомо, що екзотоксин дифтерійної палички вибірково пошкоджує скоротливі та провідні кардіоміоцити. Це супроводжується біохімічними та морфологічними ознаками порушення ліпідного обміну, синтезу білків, а також активності ферментних систем, які приймають участь в процесах окисного фосфорування. Мають місце явища ацидозу та електролітного дисбалансу. Все це свідчить про комплексний характер пошкодження міокарду при дифтерійній інтоксикації. В той же час патогенетичні механізми, пов'язані з можливою активацією протеолітичних систем при дифтерії, практично не вивчено.

Мета дослідження – вивчення в експерименті системи еластаза - інгібітори протеолізу (альфа-1- інгібітор протеаз ($\alpha 1$ -ІП) та альфа-2- макроглобулін ($\alpha 2$ -М)) в тканинах серця при дифтерійній інтоксикації.

Методи. Досліди проведені на морських свинках, маса яких складала 290-350г. Дифтерійну інтоксикацію моделювали шляхом одноразового введення 0,4

DLM/кг дифтерійного токсину підшкірно.

Тварин забивали через 6,24 та 72 год. шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Після видалення серця негайно занурювали в 0,05М Трис- HCL буфер (рН 7,4) при температурі 4°C. Тканини серця гомогенізували в 0,05М Трис Х-НCL буфері (рН 7,4) з 0,25% розчином неіонного детергенту Тритону Х-100 при температурі 4°C, використовуючи гомогенізатор скло-скло. Гомогенат центрифугували при 6000 об/хв протягом 10 хв., супернатант використовували для біохімічного аналізу.

Еластазну активність визначали за гідролізом специфічного хромогенного субстрату Suc-(Ala)3-p-NA та виражали в мікромолях p-NA за 1 год. на 1 г білка тканин серця. Вміст $\alpha 2$ -М та $\alpha 1$ -ІП визначали з використанням N-бензоїл-DL-аргінін-p-NA (БАПНА) з подальшим перерахунком на 1г білка. Вміст білка в гомогенатах тканин визначали за методом Lowry.

Отримані результати обробляли математично на ПК IBM 486 SLC з використанням програм Sigma Plot 5.0, Excel 2003; визначали вірогідність різниці середніх величин за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 1. Активність еластази, вміст α 2-М та α 1-ІІІ ($M \pm m$) в гомогенатах серця морських свинок у різні терміни після введення дифтерійного токсину

Зміст експерименту	Активність еластази	α 2-макроглобулін	α 1-інгібітор протеїназ	Інгібітори еластаза
	нМр-NA/год на г білка	мг/г	мг/г	умовні од.
Контроль n=10	6,94 \pm 0,68	19,79 \pm 0,45	7,88 \pm 0,37	3,99
Введення дифтерійного токсину:				
Через 6 год. n=8	4,26 \pm 0,28	24,10 \pm 0,68*	5,55 \pm 0,36*	6,96
Через 24 год. n=8	5,48 \pm 0,39	24,20 \pm 1,14*	8,36 \pm 0,45	5,94
Через 72 год. n=8	6,90 \pm 0,33	28,35 \pm 0,6*	6,90 \pm 0,17*	5,11

Результати та їх обговорення. Встановлено, що в тканинах серця спостерігаються значні зміни еластазної активності (ЕА) та вмісту інгібіторів протеїназ.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 1, слід зазначити, що активність еластази в тканинах серця через 6 год. після введення дифтерійного токсину знижується в 1.6 рази і становить 4,26 \pm 0,28, тоді як в контролі – 6,94 \pm 0,68. Вміст α 2-М порівняно з контролем підвищується в 1.2 рази ($P < 0,001$), а вміст α 1-ІІІ, навпаки, зменшується в 1,4 рази ($P < 0,005$). Відношення суми обох інгібіторів до активності еластази при цьому збільшувалося (3,99 в контролі і 6,96 в дослідній серії).

Через 24 години вміст α 2-М залишається на тому ж рівні, що і через 6 год. Проте мало місце зростання і вмісту α 1-ІІІ, що обумовлює деяке відносне зниження активності активність еластази порівняно з контролем.

Через 72 год. вміст α 1-ІІІ зменшується, зростає активність еластази, але менше ніж в контролі.

Висновки. Тенденція до зниження активності еластази, особливо у ранні терміни спостереження, відображає безпосередню інактивуючу дію дифтерійного токсину, який дифундує в серцевий м'яз та його тропністю до мітохондрій кардіоміоцитів.

Враховуючи особливість механізму дії α 2-М, який не повністю пригнічує активність ензиму та звужує субстрату специфічність, це робить вказану протеазу відносно недосяжною до дії інших інгібіторів. Вище зазначений механізм може пояснювати асинхронізацію взаємодії системи еластаза-інгібітори в процесі дифтерійної інтоксикації. Певне патогенетичне значення це може мати особливо на її початкових стадіях.