

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1989

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1989

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ 35

БЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1989

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. Б. СПИРИЧЕВ (зам. редактора), И. П. АШМАРИН, Т. Т. БЕРЕЗОВ, А. В. ВАСИЛЬЕВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, В. Л. КОЗЕЛЬЦЕВ (ответственный секретарь), А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ, В. А. САКС, С. Е. СЕВЕРИН, В. А. ТУТЕЛЬЯН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛД Л. Я. (Тарту)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

7. Девяткина Т. А., Тарасенко Л. М., Воскресенский О. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 6. — С. 60—65.
8. Девяткина Т. А., Тарасенко Л. М., Бобырева Л. Е. и др. // Бюл. эксперим. биол. — 1985. — № 10. — С. 412—414.
9. Девяткина Т. А., Тарасенко Л. М., Безуглый Ю. В. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1987. — № 1. — С. 128.
10. Козлянина Н. П., Левицкий П. А., Скляр В. Е., Борисов Г. П. // Стоматология. — 1986. — № 3. — С. 8—10.
11. Макарова Н. А., Иванова В. С., Киселева Н. П. // Антиоксиданты и адаптация. — Л., 1984. — С. 35—38.
12. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. — М., 1981.
13. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М., 1984.
14. Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Прилипко Л. П. // Бюл. эксперим. биол. — 1979. — № 10. — С. 404—406.
15. Николаева А. В., Розовская Е. С. // Там же. — 1965. — № 7. — С. 46—49.
16. Тарасенко Л. М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
17. Czapski J. // Meth. Enzymol. — 1984. — Vol. 105. — P. 209—215.
18. Desiderato O., Mackinnon I., Hisson H. // J. comp. Physiol. Psychol. — 1974. — Vol. 87. — P. 208—214.
19. Jager F. C. // Nutr. et Dieta. — 1968. — Vol. 10. — P. 215.
20. Lee Kum Tatt, It-Koon Tan // Clin. chim. Acta. — 1974. — Vol. 53. — P. 153—161.

Поступила 01.11.88

DEFICIENCY OF ANTIOXIDANTS AND TISSUE REACTIONS TO PAIN-EMOTIONAL STRESS

T. A. Devyatkina, L. M. Tarasenko, E. G. Kovalenko

Medical Stomatological School, Poltava

Activity of physiological antioxidant system was decreased while lipid peroxidation was increased in blood, brain, parodontium and submaxillary salivary gland under conditions of acute pain-emotional stress, deficiency of antioxidants and of their combined effect. Deficiency of antioxidants caused the most pronounced stress-dependent activation of lipid peroxidation in parodontium; less distinct reactions were observed in brain and submaxillary salivary gland.

УДК 615.334:577.182.54].015.4:616.36-008.939.15-39].076.9

В. В. Лемешко, Е. Г. Доркина, Ю. В. Никитченко, Ю. К. Василенко

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАЦИКЛИНА И СИЛИБОРА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

НИИ биологии Харьковского университета

Многие лекарственные препараты при применении в течение длительного времени или в относительно больших дозах могут оказывать отрицательное воздействие на организм. К их числу относятся тетрациклиновые антибиотики. Как свидетельствуют результаты экспериментов на животных [10, 12], а также клинический опыт [11], тетрациклины могут вызывать жировое перерождение печени. Показано, что в развитии жировой дистрофии печени под влиянием тетрациклина определенную роль играет усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран [8, 10] и антиоксиданты оказывают при этом гепатопротекторное действие [7]. В связи с изложенным представляет интерес влияние различных веществ, проявляющих антиоксидантные свойства, на степень активации ПОЛ тетрациклином, а также зависимость эффекта от возрастных изменений активности антиоксидантных ферментов и интенсивности ПОЛ [3, 5, 6].

Для лечения различных форм гепатита и цирроза печени применяют лекарственный препарат силибор, представляющий собой сумму полиоксифенилхроманов. Силимарин, компоненты которого входят в состав силибора, а также кверцетин проявляют антиоксидантные свойства [13, 22, 24].

Целью настоящей работы явились изучение возрастных особенностей индукции ПОЛ в печени крыс тетрациклином в токсических дозах и оценка эффективности силибора как препарата, предотвращающего активацию ПОЛ в этих условиях.

Методика

Использовали крыс-самцов линии Вистар в возрасте 1, 3, 12 и 24 мес. Предварительные исследования по изучению динамики изменения ферментативного и неферментативного ПОЛ постъядерной фракции печени (ПФП) на модели тетрациклинового гепатита у животных двух возрастных групп показали [8, 9], что наиболее выраженное усиление ПОЛ происходит в первые дни введения тетрациклина.

В связи с этим интенсивность ПОЛ печени и защитное действие силибора изучали при 1- и 2-дневном введении токсических доз тетрациклина.

Животные были разбиты на следующие группы: 1-я — интактные крысы; 2-я — животным за 1 сут до опыта однократно вводили тетрациклин; 3-я — животным в течение 2 сут вводили силибор и на 2-е сутки — дополнительно тетрациклин (однократно); 4-я — животным в течение 2 сут вводили тетрациклин; 5-я — животным в течение 3 сут вводили силибор, а на 2-е и 3-и сутки — дополнительно тетрациклин; 6-я — крысы, которым ежедневно в течение 3 сут вводили один силибор. Во всех случаях крыс брали в опыт через 1 сут после последнего воздействия.

Тетрациклин вводили в дозе 0,5 мг/кг в 1 % крахмальном клеестере перорально, силибор — *per os* в дозе 40 мг/кг.

Крыс брали в опыт в первую половину дня, не кормивших в течение 12–14 ч. Исследования на животных разного возраста и разных опытных групп проводили попеременно.

После декапитации животного печень перфузировали холодным 0,125 М раствором КС1 и готовили 40 % гомогенат на 100 мМ трис-НС1-буфере (рН 7,4). Постъядерную фракцию гомогената печени получали путем центрифугирования при 600 g в течение 10 мин [3].

Интенсивность НАДФ·Н- и аскорбатзависимого ПОЛ измеряли по накоплению малонового диальдегида (МДА, и интенсивности хемилюминесценции. При НАДФ·Н-зависимом ПОЛ среда инкубации содержала 100 мМ трис-НС1 буфер (рН 7,4), 1 мМ НАДФ·Н, 4 мМ АДФ и 12 мкМ соль Мора, а при аскорбат-

зависимом ПОЛ — 100 мМ трис-НС1-буфер (рН 7,4), 0,5 мМ аскорбат и 12 мкМ соль Мора. Инкубацию проводили при 37° и непрерывном продувании нагретого до 37°С воздуха для оксигенации и перемешивания среды. Пробы для измерения МДА отбирали в нулевое время и через 10–20 мин инкубации, а для измерения интенсивности хемилюминесценции — на 2, 10 и 20-й минуте инкубации. Содержание МДА и светосумму хемилюминесценции за 20 мин инкубации определяли, как описано ранее [3, 6]. Белок определяли по методу [18].

Результаты и обсуждение

Представленные на рис. 1 экспериментальные данные о накоплении МДА за 20 мин инкубации свидетельствуют о максимальной интенсивности НАДФ·Н-зависимого ПОЛ у 3-месячных животных. Накопление МДА у 24-месячных крыс достоверно ниже. Интенсивность хемилюминесценции при ферментативном ПОЛ у интактных животных также снижалась при старении. Качественно сходные, но менее выраженные возрастные изменения наблюдались и при аскорбатзависимом ПОЛ (рис. 2). Эти результаты согласуются с ранее полученными данными о снижении с возрастом интенсивности ПОЛ

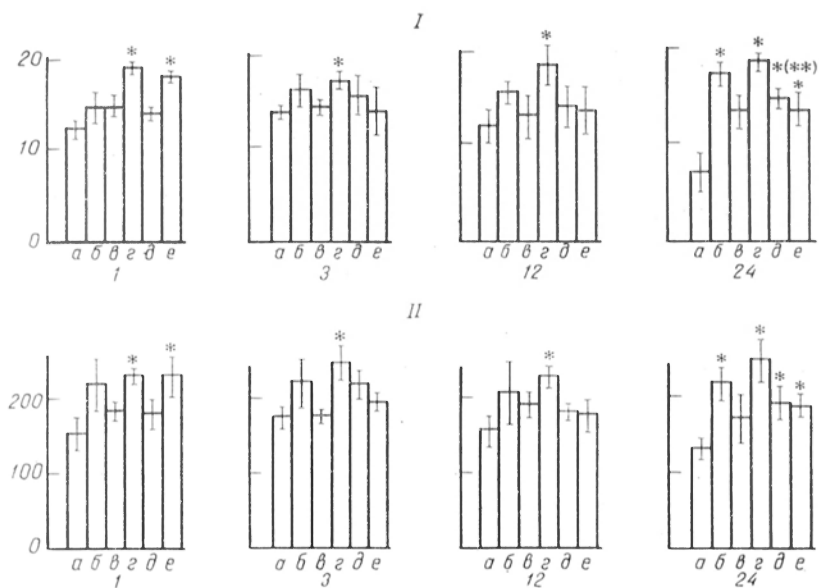


Рис. 1. Накопление МДА (I) и светосумма хемилюминесценций (II) при НАДФ·Н-зависимом ПОЛ в постъядерных гомогенатах печени крыс разного возраста в норме, при введении тетрациклина, силибора и тетрациклина с силибором.

По осям абсцисс — возраст животных (в мес), по осям ординат: I — накопление МДА (в нмоль на 1 мг белка за 20 мин инкубации); II — светосумма хемилюминесценции (в тыс. имп. на 1 мг белка за 20 мин инкубации). Число опытов 4–7. а — интактные животные; б — тетрациклин (1 день); г — тетрациклин (2 дня); д — тетрациклин + силибор (2 дня); е — силибор (3 дня). Одна звездочка — $p < 0,05$ по отношению к интактным животным, две — $p < 0,05$ по отношению к животным, получавшим тетрациклин в течение 2 дней.

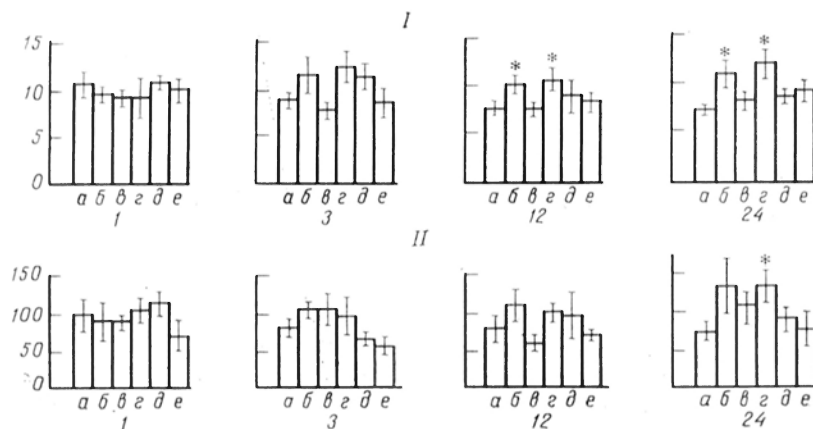


Рис. 2. Накопление МДА (I) и светосумма хемилюминесценции (II) при аскорбатзависимом ПОЛ в постгядерных гомогенатах печени крыс разного возраста в норме, при введении тетрациклина, силибора и тетрациклина с силибором. Обозначения те же, что на рис. 1.

постгядерной и микросомальной фракций гомогенатов печени крыс [3].

Через 1 сут после введения тетрациклина наблюдались некоторая тенденция к активации ферментативного ПОЛ у 1-, 3- и 12-месячных крыс и значительное возрастание накопления МДА (на 145 %) у старых животных (см. рис. 1). После 2 сут введения тетрациклина накопление МДА при НАДФ·Н-зависимом ПОЛ уже достоверно увеличивалось по отношению к контролю у 1-, 3- и 12-месячных животных. У старых крыс 2-дневное введение антибиотика вызывало наиболее значительное повышение интенсивности ферментативного ПОЛ — на 160 %.

По данным светосуммы хемилюминесценции, наблюдались сходные возрастные изменения ПОЛ при 1- и 2-дневном введении тетрациклина (см. рис. 1). Между накоплением МДА и светосуммой хемилюминесценции за 20 мин инкубации ПФП интактных животных и крыс, получавших в течение 1 и 2 дней тетрациклин, наблюдалась положительная корреляция ($r=0,927$).

Таким образом, полученные с помощью двух независимых методов данные свидетельствуют о том, что при введении тетрациклина происходит стимуляция НАДФ·Н-зависимого ПОЛ печени, которая наиболее резко выражена у старых крыс. Аскорбатзависимое ПОЛ при 1- и

2-дневном введении тетрациклина изменялось в зависимости от возраста сходным образом, но в меньшей степени (см. рис. 2). Однако у 1-месячных животных вообще не наблюдалось повышения интенсивности хемилюминесценции и накопления МДА при всех изучаемых сроках введения тетрациклина. У 3- и 12-месячных крыс происходило увеличение (на 38—40 % в обеих группах) накопления МДА при неферментативном ПОЛ после 2 дней введения антибиотика, а у 12-месячных крыс и после 1 дня введения тетрациклина наблюдалась достоверная стимуляция (на 35 %) накопления МДА. У старых крыс происходило наиболее выраженное по сравнению с другими возрастными группами усиление интенсивности неферментативного ПОЛ при введении тетрациклина, как и в случае НАДФ·Н-зависимого ПОЛ. Причем, активация ПОЛ проявлялась как по накоплению МДА, так и по хемилюминесценции. Однако надо отметить, что по данным накопления МДА различие между контролем и опытом было выражено более четко, чем по данным хемилюминесценции.

Характерно, что возрастные особенности изменения интенсивности ПОЛ при введении тетрациклина качественно похожи на те, которые наблюдались ранее в условиях голодания [4] и трактовались как результат уменьшения эффективности систе-

мы ферментативной защиты от свободнорадикального окисления липидов.

Тем не менее механизм индуцирующего действия тетрациклина на процесс ПОЛ неизвестен. В литературе имеются сведения о том, что тетрациклин вызывает увеличение в печени крыс содержания дисульфидных и снижение количества сульфгидрильных групп [9], а также нарушение синтеза белка в клетке [19]. Таким образом, стимуляция ПОЛ мембран тетрациклином, возможно, связана с его отрицательным влиянием на функционирование НАДФ·Н-GSH-зависимой ферментативной антиоксидантной системы. Такое объяснение становится тем более вероятным, если учесть специфику регуляции ПОЛ в печени старых крыс, у которых значительную роль в сдерживании ПОЛ играют GSH-зависимые антиоксидантные ферменты, а скорость регенерации НАДФ·Н как донора электронов для глутатионредуктазной реакции наиболее низка [5].

Исходя из полученных результатов и рассмотренных выше данных литературы, можно полагать, что сравнительно высокая чувствительность старых животных к тетрациклину (в отношении ПОЛ) может быть объяснена своеобразным «срывом» ферментативной антиоксидантной системы клетки.

В некоторых экспериментальных работах уже отмечалась зависимость степени токсического воздействия тетрациклина на печень от возраста [14, 15]. В частности, указывалось на то, что печень молодых неполовозрелых мышей более резистентна к стеатотическому эффекту тетрациклина, чем у молодых половозрелых животных [15].

Изучение влияния силибора на индуцированное тетрациклином ферментативное ПОЛ (см. рис. 1) показало, что при 1-дневном введении тетрациклина «защитный» эффект силибора выявлялся только у 24-месячных животных, очевидно, в связи с тем что у 1-, 3- и 12-месячных крыс через 1 сут после введения тетрациклина не наблюдалось и достаточно четкой активации ПОЛ. При 2-дневном введении тетрациклина на

фоне силибора в отличие от результатов опытов с введением антибиотика без силибора не происходило существенной индукции НАДФ·Н-зависимого ПОЛ у 1-, 3- и 12-месячных крыс. У старых животных после 2-дневного введения тетрациклина на фоне силибора накопление МДА и светосумма хемилюминесценции были соответственно на 20 и 21 % ниже, чем после 2-дневного введения одного тетрациклина, но оставались достоверно выше показателей у интактных животных. При аскорбатзависимом ПОЛ защитный эффект силибора обнаруживался во всех случаях, когда при введении тетрациклина наблюдалась выраженная стимуляция ПОЛ. При этом у крыс всех возрастных групп, включая и старых животных, силибор полностью предотвращал индуцирующее действие тетрациклина (см. рис. 2).

Результаты описанных выше опытов позволяют говорить о «защитном» эффекте силибора против усиления ПОЛ при применении тетрациклина. Это свойство силибора, вероятнее всего, связано с тем, что его составные компоненты проявляют антиоксидантные свойства [13, 22, 24] за счет наличия в их структуре подвижного атома водорода. Поэтому при введении в организм тетрациклина с силибором его флаволигнанные компоненты, а также кверцетин [13], входящий в состав силибора, могут выступать в качестве непосредственных «ловушек» свободных радикалов, уровень которых в печени под влиянием тетрациклина увеличивается [10].

Возможен и другой механизм ингибирующего действия силибора на вызываемую тетрациклином активацию ПОЛ печени. Так, в работе [24] показано, что снижение соотношения восстановленного и окисленного глутатиона в печени у «обработанных» этанолом животных нормализуется после введения силимарина. Авторы сделали вывод, что силимарин способен увеличивать содержание GSH в печени. По-видимому, способностью поддерживать высокий уровень GSH в печени обладает и силибор, что позволяет в условиях введения токсических доз тетрациклина обеспечивать ферментативную защиту от ПОЛ.

Следует отметить, что механизм гепатозащитного действия силибора, состоящего из комплекса веществ, почти не изучен. Авторы, обнаружившие гепатозащитные свойства силибора на модели токсического поражения печени CCl_4 и механической желтухи [1], объясняли их стабилизацией митохондриальных мембран печени, ссылаясь на данные литературы о мембранной активности силимарина [16, 21]. Не исключено, что повышение структурной стабильности мембран под влиянием этого вещества может быть связано с тем, что силимарин способен воздействовать на обмен фосфолипидов [20] и холестерина [23]. Показано также, что силибин нормализует уровень цитохрома P-450, сниженный при введении галотана мышам [17]. Все изложенное может свидетельствовать о том, что гепатозащитный эффект силибора связан, по-видимому, с его способностью сдерживать усиление ПОЛ биомембран печени путем прямого антиоксидантного действия и увеличения эффективности ферментативной антиоксидантной системы, а также через нормализацию липидного обмена в печени.

Необходимо обратить внимание на тот факт, что 3-дневное введение одного силибора молодым неполовозрелым (1-месячным) и старым (24-месячным) животным вызывает выраженную активацию ферментативного ПОЛ, в то время как интенсивность неферментативного ПОЛ не отличается от таковой у интактных животных. Активирующее действие силибора на ферментативное ПОЛ, возможно, обусловлено индукцией НАДФ·Н-зависимого флавопротеида микросом печени, максимальный уровень активности которого приходится на 3-месячный возраст [2], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что тетрациклин активирует в печени крыс как НАДФ·Н, так и аскорбатзависимое ПОЛ. При этом более выраженная индукция ПОЛ наблюдается у старых животных, что отчасти может быть обусловлено уменьшением эффективности НАДФ·Н-GSH-зависимой ферментативной антиоксидантной системы. Введение силибора пре-

дотвращает стимуляцию тетрациклином процесса ферментативного и неферментативного ПОЛ и, вероятно, является определяющим в гепатозащитном действии препарата.

Полученные данные могут служить обоснованием рекомендации по применению силибора для лечения тетрациклиновых гепатитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрук П. И., Ткалич Л. В. Силибор (Проспект). — М., 1984.
2. Лемешко В. В. // Биохимия. — 1980. — Т. 45, № 11. — С. 1964—1969.
3. Лемешко В. В., Калиман П. А., Никитченко Ю. В. // Там же. — 1981. — Т. 46, № 4. — С. 620—627.
4. Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Калиман П. А. // Укр. биохим. журн. — 1982. — Т. 54, № 3. — С. 325—327.
5. Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Калиман П. А. // Там же. — 1983. — Т. 55, № 5. — С. 523—528.
6. Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Овсянников С. Е., Свищ И. В. // Докл. АН УССР. — 1986. — № 3. — С. 60—62.
7. Олейник А. И. // Фармакол. и токсикол. — 1984. — № 3. — С. 102—105.
8. Скакун П. П., Высоцкий И. Ю. // Антибиотики. — 1982. — № 9. — С. 684—687.
9. Скакун П. П., Высоцкий И. Ю. // Там же. — 1984. — № 3. — С. 223—227.
10. Скакун П. П., Олейник А. И. // Врач. дело. — 1984. — № 11. — С. 91—95.
11. Barret S. P., Wall P. J. // J. Antimicrob. Chemother. — 1979. — Vol. 5, N 4. — P. 337—348.
12. Breen K. J., Schenker S., Heimberg M. // Gastroenterology. — 1975. — Vol. 69, N 3. — P. 714—732.
13. Cowallini L., Bindoli A., Siliprandi N. // Pharmacol. Res. Commun. — 1978. — Vol. 10, N 2. — P. 133—136.
14. Estler C.-J., Böcker R. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1979. — Suppl. 308. — S. 318—322.
15. Estler C.-J., Böcker R. // Develop. Pharmacol. Ther. — 1981. — Vol. 3, N 4. — P. 189—196.
16. Frimmer M. // Symposium on the Pharmacodynamic of Silymarin. — München, 1976. — P. 13—18.
17. Janiak B. // Anaesthesist. — 1974. — Bd 23, N 9. — P. 389—393.
18. Miller G. L. // Analyt. Chem. — 1959. — Vol. 31, N 5. — P. 964—966.
19. Persynki S., Zagorska L., Keila S. // Monogr. Biochem. — 1974. — Vol. 28, N 35. — P. 35—72.
20. Porcellati G., Montanini A., Roberti R., Castigeli E. // Epatologia. — 1977. — Vol. 23, N 5. — P. 215—218.
21. Ramellini G., Meldolesi J. // Arzneimittel-Forsch. — 1974. — Bd 24, N 5. — S. 806—808.
22. Rauen H. M., Schriewer H., Tegtbauer V., Lasana J. E. // Experientia (Basel). — 1973. — Vol. 29, N 11. — P. 1372—1375.
23. Schriewer H., Rauen H. M. // Arzneimittel-Forsch. — 1977. — Bd 27, N 9. — S. 1691—1694.

24. Valenzuela A., Lagos C., Schmidt K., Videla L. A. // Biochem. Pharmacol. — 1985. — Vol. 34, N 12. — P. 2209—2212.

Поступила 06.12.88

EFFECT OF TETRACYCLINE AND SILIBORE ON LIPID PEROXIDATION IN RAT LIVER TISSUE OF VARIOUS AGE GROUPS

V. V. Lemeshko, E. G. Dorkina, Yu. V. Nikitchenko, Yu. K. Vasilenko

Institute of Biology, State University, Kharkov

As shown by accumulation of malonic dialdehyde and chemiluminescence rate monitoring, tetracycline activated both NADPH- and ascorbate-dependent lipid peroxidation in liver tissue of 1, 3, 12 and 24 months old rats. The most distinct induction of lipid peroxidation was observed in old animals, which appears to occur due to a decrease in efficiency of NADPH-GSH-dependent enzymatic antioxidant system. Silibore prevented the stimulating effect of tetracycline on enzymatic and nonenzymatic lipid peroxidation, being apparently involved in hepatoprotective effect.

УДК 616.633.1:577.152.344.042]-074

Л. С. Лобарева, Л. В. Платонова, С. Э. Рабинович, М. В. Палюлина,
Т. С. Пасхина

ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ОДНОВРЕМЕННОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ МОЧИ И ОЧИСТКИ ТКАНЕВОГО КАЛЛИКРЕИНА И КИСЛОТОСТАБИЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ТРИПСИНА

Институт биологической и медицинской химии АМН СССР, Москва

Известно, что моча человека содержит ряд физиологически активных белков, среди которых присутствуют тканевый калликреин [16] и кислото-стабильный ингибитор трипсина [9, 26].

Калликреин мочи человека (КМЧ) [К.Ф. 3.4.21.35] является биохимическим и иммунологическим эквивалентом тканевых калликреинов, присутствующих в слюнных железах и слюне, панкреатическом соке, секретах предстательной железы и других экскреторных органов [15]. Физиологическая роль и патогенетическое значение тканевых калликреинов как высокоспецифичных кининогеназ и процессинг-протеиназ, участвующих в образовании биологически активных факторов (гормонов, ростовых факторов и др.), в настоящее время интенсивно изучаются [25]. Измерение содержания этих ферментов в биологических жидкостях может быть использовано с диагностическими целями при определенных заболеваниях, например при болезнях почек и гипертонических состояниях [7, 8]. Калликреин мочи необходим как антиген для разработки отечественного диагностикума для радиоиммунологического и иммуноферментного определения тканевых калликреинов.

Ингибитор трипсина мочи (ИТМ) представляет собой продукт ограниченного протеолиза интер- α -ингибито-

ра трипсина плазмы крови, характеризуется широким спектром антипротеазного действия и является мощным противовоспалительным фактором [17]. Он может быть использован в лечении заболеваний, при которых происходит чрезмерная активация протеолитических систем в организме больных. В эксперименте на животных показано лечебное действие ИТМ при бронхиальной патологии [10]. Установлены противошоковый [11], противовирусный [13] и радиозащитный эффекты ИТМ [24]. Получены первые результаты по использованию ИТМ как лекарственного препарата при экспериментальном панкреатите у собак и в условиях плазмасорбции у больных аортоартериитом [4]. ИТМ необходим также как антиген для разработки высокочувствительных методов определения его в моче, что требуется для диагностики некоторых заболеваний почек, например, гломерулонефрита, переходящего в стадию хронической почечной недостаточности [5].

Вышеприведенное свидетельствует о возможности использования КМЧ и ИТМ в практической медицине с диагностическими или лечебными целями и делает необходимой разработку простых препаративных методов выделения фермента и ингибитора из мочи. Известные к настоящему времени способы получения КМЧ и