

УДК 612.115.1:577.156.1:611.018.2]:617.751.98:599.323.41

С.І. Анохіна

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ФІБРИНО- ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ТКАНИН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ В ОСЛІПЛЕНИХ ЩУРІВ**Ключові слова:** енуклеація, плазмовий фібриноліз, фібринолітична активність тканин, протеоліз.**Резюме.** В експериментах на нелінійних самцях білих щурів, яким видалено очні яблука (енуклеація), встановлено зростання показників сумарної фібринолітичної активності в тканинах печінки, серці, селезінці, нирках та в плазмі крові: у печінці та селезінці - за рахунок збільшення неензиматичного лізису фібрину, у плазмі крові, серці та нирках - внаслідок інтенсифікації як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. У легенях спостерігалось пригнічення сумарного фібринолізу, що зумовлено зменшенням ферментативної і неферментативної фібринолітичної активності. Проте спостерігалось зниження протеолітичної активності низько- та високомолекулярних білків плазми крові за незначним зростанням лізису азоколу.**Вступ**

Епіфіз - нейроендокринний орган, який має тісні зв'язки з гіпоталамусом та периферичними ендокринними залозами. Отримуючи від сітківки ока по нервових шляхах інформацію про освітлення навколишнього середовища, він відіграє важливу роль у регуляції біологічних ритмів організму [5]. Як залоза епіфіз володіє дуже широкими інтегративними властивостями через мелатонін, з одного боку, модулює нейроендокринні функції, а з іншого - є об'єктом керування різноманітними гормональними та гуморальними сигналами [10]. Відомо, що вночі концентрація мелатоніну в крові в 5-10 разів більша за його денний рівень [3]. Мелатонін починає інтенсивно виділятися в темряві приблизно о двадцятій годині, пік його секреції припадає на другу-третю годину ночі, після чого секреція мелатоніну значно зменшується, а з сьомої години ранку і до вечора залишається дуже низькою [2,3,9]. Зміни синтезу мелатоніну в шишкоподібній залозі швидко (за хвилини) впливають на його рівень у крові [3,6]. Водночас результати дослідження добових коливань показників системи згортання крові та фібринолізу свідчать про підсилення згортання крові вдень - до п'ятої години вечора (за даними визначення протромбінового, тромбінового часу, часу рекальцифікації плазми, рівня у крові вільного гепарину, фібриногену, фібринолітичної активності) [4,7]. У літературі існують повідомлення про постійну секрецію мелатоніну в сліпих тварин [8]. Питання фібринолізу привертають увагу широкого кола медичних фахівців клінічного та теоретичного напрямків. Депресія фібринолітичної активності є одним із патогенетичних факторів розвитку тромбозів [3]. Статистика виникнення

інфарктів міокарда яскраво демонструє добову залежність даної патології, що може бути обумовлено циркадіанними коливаннями фібринолітичного потенціалу крові. Відомо, що фібринолітичний потенціал крові регулюється інгібіторами та активаторами плазміногену. Серед останніх велике значення належить урокіназі, яка інкретується нирками і збільшує інтенсивність фібринолізу [1,7].

Враховуючи перелічене є доцільним з'ясувати вплив мелатоніну на показники фібрино- та протеолітичної активності плазми та тканинного фібринолізу.

Мета дослідження

З'ясувати зміни інтенсивності тканинного фібринолізу внутрішніх органах сліпих щурів та провести аналіз змін фібрино- та протеолітичної активності плазми крові енукліюваних тварин.

Матеріал і методи

Експерименти проведено на 20 самцях нелінійних білих щурів масою від 0,12 до 0,14 кг. Енуклеацію, або осліплення щурів проводили під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла), у кон'юнктивний мішечок вводили 0,1% розчин дікаїну, після чого видаляли очне яблуко - 9 тваринам [8]. Через один місяць після операції проводили евтаназію тварин під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Контрольну групу склали 11 зрячих щурів. Кров стабілізували 3,8%-им розчином натрію цитрату. Безтромбоцитарну плазму отримували центрифугуванням крові при 3000 об/хв впродовж 30 хв (ЦЛН-3. Росія). Наважки внутрішніх органів (серце, нирки, легені, печінка, селезінка) гомогенізували у скляному

гомогенізаторі з боратним буфером (рН 9.0). Для визначення тканинного фібринолізу гомогенати органів інкубували 30 хв з азофібрином фірми "Simko Ltd" (Україна) [7]. Протеолітичну активність плазми крові визначали подібним чином, без використання плазміногену, використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків) та азокол (лізис колагену) (Simko Ltd., Україна) [7]. Отримані результати статис-

тично оброблені на РС "Pentium II" методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента за програмою "Bio Stat".

Обговорення результатів дослідження

Дослідження плазмового фібринолізу осліплених щурів (табл. 1) показало зростання його показників. Підвищення сумарної фібринолітичної активності (СФА) 1,5 раза, за рахунок збільшення як ферментативного лізису фібрину (ФФА) на

Таблиця 1

Характеристика змін плазмового фібринолізу і протеолізу в осліплених щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчалися	контроль n=11	дослід n=9
Сумарна фібринолітична активність, мгк азофібрину/1г тканини за 1 год	0,45±0,03	0,59±0,03 p<0,005
Неферментативна фібринолітична активність, мгк азофібрину/ 1г тканини за 1 год	0,24±0,01	0,30±0,03 p<0,05
Ферментативна фібринолітична активність, мгк азофібрину/1г тканини за 1 год	0,21±0,02	0,29±0,01 p<0,005
Лізис низькомолекулярних білків, мгк азоальбуміну/1 г тканини за 1 год	3,13±0,28	1,33±0,09 p<0,001
Лізис високомолекулярних білків, мгк азоказеїну/1 г тканини за 1 год	2,08±0,06	1,31±0,07 p<0,001
Лізис колагену, мгк азоколу/1 г тканини за 1 год	0,20±0,03	0,30±0,04 p<0,05

Примітка: p - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень

24%, так і неферментативної фібринолітичної активності (НФА) в 1,8 раза. Однак спостерігалось пригнічення протеолітичної активності. Лізис низькомолекулярних білків знижувався порівнянно з контрольною групою на 42%, високомолекулярних на 62% при зростанні показників колагенлізу в 1,5 раза.

У печінці СФА підвищувалася більш ніж у два рази внаслідок інтенсифікації неензиматичного лізису фібрину в 3,7 раза при недостовірних змінах показників ферментативного фібринолізу. У селезінці також відмічалось підвищення сумарного фібринолізу внаслідок зростання неферментативної фібринолітичної активності більш ніж у п'ять разів. У серці СФА збільшувалася в 2,5 раза за рахунок підвищення як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. Аналіз змін тканинної фібринолітичної активності в нирках

виявив підвищення СФА на 24%, що зумовлено зростанням ензиматичного (на 18%) і неензиматичного (на 30%) лізису фібрину. Зменшення сумарної фібринолітичної активності спостерігалось тільки в легенях, внаслідок пригніченням як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу - на 56 та 47% відповідно (табл. 2).

Підвищення сумарного фібринолізу в тканинах печінки, серця, селезінки та кіркового шару нирок, на нашу думку, зумовлені впливом гормону епіфіза - мелатоніну, продукція якого в сліпих щурів відбувається постійно. Відомо, що мелатонін метаболізується в печінці та екскретується нирками, а інтенсивність обох процесів залежить від стану системи кровообігу [10]. Крім того, існує ритм чутливості різних органів до мелатоніну [9,12], що може визначати особливості впливу останнього на тканинний фібриноліз.

Таблиця 2

Характеристика змін тканинного фібринолізу в осліплених щурів ($x \pm Sx$)

Органи		Сумарна фібринолітична	Неферментатив- ний фібриноліз	Ферментатив- ний фібриноліз
печінка, мкг азофібрину/мг тканини за год	контроль n=11	12,03±0,62	6,01±0,29	5,95±0,36
	дослід n=9	28,92±2,34 p<0,001	22,77±1,67 p<0,001	6,15±0,91
серце, мкг азофібрину/мг тканини за год	контроль n=11	8,56±0,47	4,62±0,28	3,95±0,21
	дослід n=9	24,43±0,89 p<0,001	16,11±0,31 p<0,001	13,31±0,61 p<0,001
легені, мкг азофібрину/мг тканини за год	контроль n=11	9,59±0,28	4,76±0,24	4,75±0,10
	дослід n=9	4,55±0,71 p<0,001	2,45±0,35 p<0,001	2,11±0,37 p<0,001
нирки (кіркова речовина), мг азофібрину/мг тканини за год	контроль n=11	8,61±0,24	4,29±0,18	4,33±0,17
	дослід n=9	10,75±0,31 p<0,001	5,60±0,11 p<0,001	5,15±0,21 p<0,01
Селезінка, мкг азофібрину/мг тканини за год	контроль n=11	6,37±0,29	3,19±0,14	3,18±0,16
	дослід n=9	20,83±1,63 p<0,001	16,61±1,49 p<0,001	4,22±0,24 p<0,01

Примітка: p - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень

Висновки

1. У плазмі крові енукліюваних тварин спостерігається зростання показників сумарного лізису фібрину за рахунок зростання як ферментативного так і неферментативного фібринолізу. Пригнічення лізису високо- та низькомолекулярних білків.

2. Збільшення сумарної фібринолітичної активності в тканинах печінки і селезінки яке здійснюється за рахунок підвищення неферментативного фібринолізу.

3. У тканинах серця і кіркової речовини нирок спостерігається інтенсифікація ензиматичного і неензиматичного лізису фібрину. У легенях сліпих щурів відбувається пригнічення сумарного фібринолізу внаслідок зниження як ферментативної, так і неферментативної фібринолітичної активності.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження у вибраному науковому напрямку.

Література. 1. Акбашева О. Е. Ингибиторы протеиназ в регуляции плазменного и внутриклеточного протеолиза: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: Томск, 2011. - 42 с. 2. Анохіна С.І. Характеристика змін коагу-

ляційного потенціалу, фібринолітичної активності плазми крові та тканин внутрішніх органів в осліплених щурів / С.І. Анохіна // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, №4. - С.168-171. 3. Антонюк-Щеглова І.А. Вплив мелатоніну на реологічні показники крові в осіб похилого віку / І.А. Антонюк-Щеглова // Кровообіг та гемостаз. - 2013. - №2. - С.97-101. 4. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э.Б. Арушанян // Эксп. и клин. фарм. - 2012. - т. 75, № 5. - С. 44-49. 5. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт - М.: Триада-Х. - 2000. - 488 с. 6. Коркушко О.В. Реологические свойства крови при старении и факторы, их определяющие / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. - 200. - №1-С.5-14. 7. 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 / О.Л. Кухарчук. - Одеса, 1996. - 37 с. 8. Кучук О.П. Патогенетичні особливості запального процесу при проникних пораненнях заднього сегмента ока і профілактика післятравматичних ускладнень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 - "Патологічна фізіологія" / О.П. Кучук. - Тернопіль, 2001. - 17 с. 9. Мещишен І.Ф. Мелатонін: обмін та механізм дії / І.Ф. Мещишен, В.П. Пішак, І.І. Заморський // Бук. мед. вісн. - 2001. - Т.5, №2. - С. 4-11. 10. Пішак В.П. Ренальні ефекти мелатоніну в інтактних і епіфізектомованих щурів / В.П. Пішак, Г.І. Кокошук // Фізіол. ж. - 1995. - Т. 41, № 5. - С. 23-26. 11. Di Bella L. Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research / L. Di Bella, L. Gualano // Neuroendocrinol. Lett. - 2006. - Vol. 27, N 4. - P. 425-432. 12. Fujisawa S. Kinetic radical-scavenging activity of melatonin / S. Fujisawa, Y. Kadoma, M. Ishihara [et al.] // In Vivo. - 2006. - Vol. 20(2). - P. 215-220.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ТКАНЕЙ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ОСЛЕПЛЕННЫХ КРЫС***С.И.Анохина*

Резюме. В экспериментах на нелинейных самцах белых крыс, которым было проведено удаление глазных яблок (энуклеация), установлен рост показателей суммарной фибринолитической активности в тканях печени, сердца, селезенки, почках и в плазме крови: в печени и селезенке - за счет увеличения неэнзиматического лизиса фибрина, в плазме крови, сердце и почках - в результате интенсификации как ферментативного, так и неферментативного фибринолиза. В легких наблюдалось снижение суммарного фибринолиза, что обусловлено уменьшением показателей ферментативной и неферментативной фибринолитической активности. Также отмечено снижение протеолитической активности низко- и высокомолекулярных белков плазмы крови при незначительном росте лизиса азокла.

Ключевые слова: энуклеация, плазменный фибринолиз, фибринолитическая активность тканей, протеолиз.

**THE CHARACTERISTIC OF CHANGES OF THE
FIBRINOLYTIC AND PROTEOLYTIC ACTIVITY OF
THE BLOOD PLASMA AND TISSUES OF THE
INTERNAL ORGANS OF THE BLINDED BY RATS***S.I.Anokhina*

Abstract. In experiments on the enucleated nonlinear male albino rats increased rate of total fibrinolytic activity in tissues of liver, heart, spleen, kidneys and blood plasma was found, in liver and spleen - due to an increasing of non-enzymatic lysis of fibrin in plasma blood, in heart and kidneys - due to the intensification of both enzymatic and non-enzymatic fibrinolysis. In the lungs there was inhibition of total fibrinolytic activity, due to a decrease of the non-enzymatic and enzymatic fibrinolytic activity. However, there was a decreasing of proteolysis of the low- and high- molecular weight proteins in blood plasma, but increasing of lysis of azokol was insignificant.

Key words: enucleation, plasma fibrinolysis, fibrinolytic activity of tissues, proteolysis.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol.- 2016.- Vol.15, №1 (55).-P.05-08.

Надійшла до редакції 11.03.2016

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С.І. Анохіна, 2016