

УДК: 591.11:5999.324 4

Т. М. Бойчук

ЦИРКАДІАННА ОРГАНІЗАЦІЯ ЗСІДАЮЧОЇ, ПРОТИЗСІДАЮЧОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ В ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Кафедра медичної біології, генетики та паразитології
(зав. — проф. В. П. Пішак)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: біоритм, гемокоагуляція, фібриноліз.

Резюме. В експериментах на статевозрілих щурах-самцях досліджено циркадіанну організацію зсідуючої, протизсідуючої та фібринолітичної активності крові. Встановлено, що процеси гемокоагуляції та фібринолізу мають різну фазову структуру та амплітуду коливань і направлені на утримання стабільного реологічного стану крові та попередження тромбоутворення.

Особливості архітектоніки циркадіанних ритмів коагуляційного та судинно-тромбоцитарного гемостазу пов'язані з фізіологічною репарацією судин.

Вступ. Згідно з гіпотезою Д. М. Зубаїрова [3] з питань безперервного внутрішньосудинного зсідання крові, процеси мікротромбоутворення є фізіологічною основою репарації ендотелію судин, а внутрішньосудинний фібриногенез нерозривно пов'язаний з процесами фібринолізу за принципом біологічного позитивного зворотнього зв'язку [1]. Хронобіологічна організація зсідуючої, протизсідуючої та фібринолітичної систем залишаються слабкою ланкою в розумінні регуляції агрегатного стану крові (РАСК). Останні дослідження в гемостазіології [2] показали чітку циркадіанну організацію окремих компонентів системи РАСК у здорових та хворих людей різного віку, однак цей напрямок потребує подальшого розвитку.

Метою нашої роботи було дослідити циркадіанні зміни внутрішньосудинної системної коагуляції, а також фібринолітичної системи крові у здорових щурів.

Матеріали і методи. Експерименти проводили на статевозрілих самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Протягом доби з 4-х годинним інтервалом досліджували показники внутрішньосудинної гемокоагуляції (продукти деградації фібрину, розчинні комплекси фібрин-мономеру, активність XIII фактору), судинно-тромбоцитарного гемостазу (індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, відсоток адгезивних тромбоцитів), фібринолітичної системи (сумарна фібринолітична активність плазми, неферментативна фібринолітична активність, ферментативна фібринолітична активність, потенційна активність плазміногену, Хагеман-залежний фібриноліз, антиплазміни) протесолітичної активності крові (за азольбуміном, азоказеїном, азоколагеном). Визначення проводили за стандартними методиками [4,5]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом "Косинор-аналізу" та параметричними методами статистики на ПЕВМ.

Результати досліджень та їх обговорення. Процеси внутрішньосудинної гемокоагуляції мають чітку часову організацію. Встановлено, що динаміка концентрації розчинних комплексів фібрин-мономеру має двофазний характер з підйомами о 20.00 та 8.00 год. і значним спадом о 16.00 год. Мезор ритму склав $0,51 \pm 0,13$ мкл/мл. Характерна висока амплітуда коливань даного показника, що склала 72 % середньодобової величини.

Максимальна активність внутрішньосудинного фібриногенезу припадала на 20.00 год., на що вказувало різке збільшення вмісту в плазмі розчинних комплексів фібрин-мономеру на тлі значного зниження активності фактора Лакі-Лорана (рис. 1). Навпаки, о 8.00 год. спостерігали значне підвищення активності XIII фактора, що не узгоджувалося із змінами рівня розчинних комплексів фібрин-мономеру, мінімальні значення яких припадали на 16.00 год. Таким чином, можна зробити висновок, що процеси внутрішньосудинного контролю репаративної регенерації ендотелію досягають максимуму о 20.00 год. Ритм активності фібринстабілізуючого фактора мав однофазний характер та добову періодичність з мезором $113,04 \pm 16,07$ % та високою амплітудою (близько 60 % середньодобового рівня). Продуктів деградації фібрину протягом доби не виявляли.

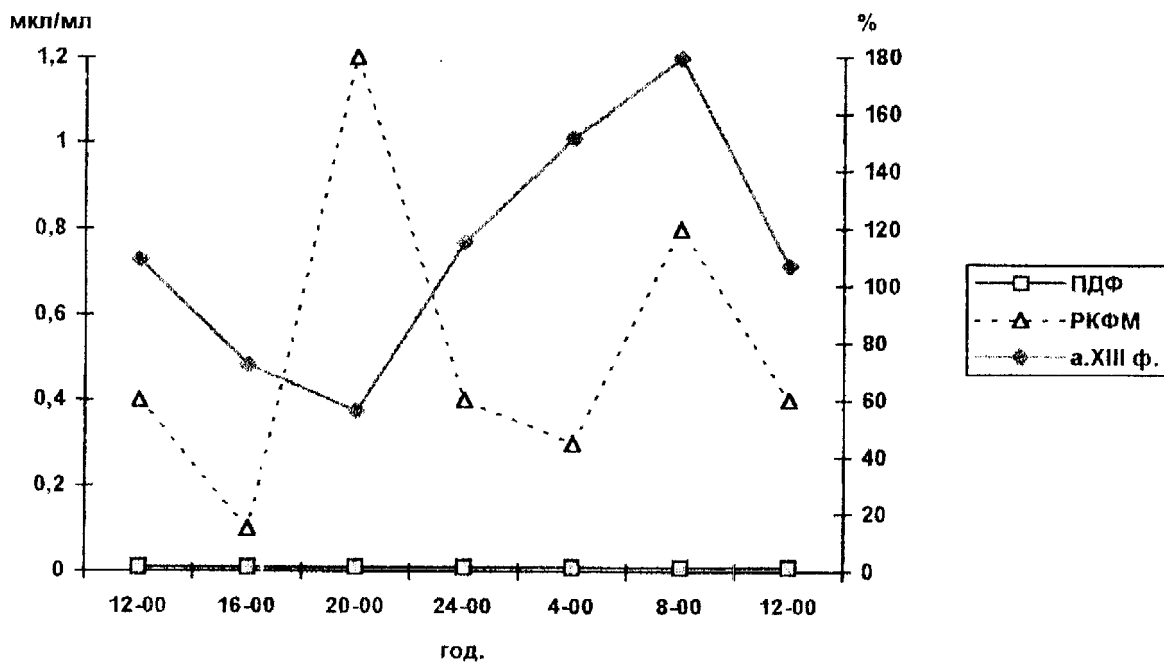


Рис. 1. Хроноритми параметрів внутрішньосудинної гемокоагуляції у здорових щурів (ПДФ — продукти деградації фібрину, РКФМ — розчинні комплекси фібрин-мономеру, а.XIII ф. — активність XIII фактора (%)).

Аналізуючи загальний гемокоагуляційний потенціал крові, необхідно відзначити паралелізм циркадіанних ритмів внутрішнього та зовнішнього шляхів зсідання крові: мінімальні значення часу рекальцифікації та протромбінового часу припадали на 8.00 год., а максимальне зниження зсідаючої активності крові спостерігали о 20.00 год., що співпадало з циркадіанною динамікою найбільш об'єктивного критерію оцінки потенціалу гемокоагуляції — активованого парціального тромбoplastинового часу (рис. 2).

Середньодобовий рівень часу рекальцифікації склав $47,8 \pm 13,7$ сек, амплітуда — 76 % мезору. Характерний значний розмах коливань між максимальними та мінімальними значеннями даного показника протягом доби, що склав 101,4 сек. Архітектоніка ритму протромбінового часу також віддзеркалювала широкий діапазон коливань активності зовнішніх механізмів гемокоагуляції у здорових щурів з амплітудою 91 % при мезорі ритму $26,6 \pm 9,9$ сек.

Хроноструктура фібриногенезу за тромбіновим часом відповідала змінам загального гемокоагуляційного потенціалу, однак о 4.00 год. спостерігали уповільнення утворення фібрину-S, що не співпадало з динамікою активності XIII фактора. Можливо, це пов'язано із впливом мелатоніну на процеси полімеризації фібрину. Середньодобовий рівень ритму склав $15,7 \pm 5,9$ сек. з амплітудою 99 %. Максимальну концентрацію фібриногену в крові спостерігали о 20.00

год., коли коагуляційна активність була мінімальною. Новий “пік” показника припадав на 8.00 год., що може бути обумовлено накопиченням в плазмі розчинних комплексів фібрин-мономеру, які активують синтез фібриногену в печінці. Амплітуда даного показника була найменшою — 11 % мезору.

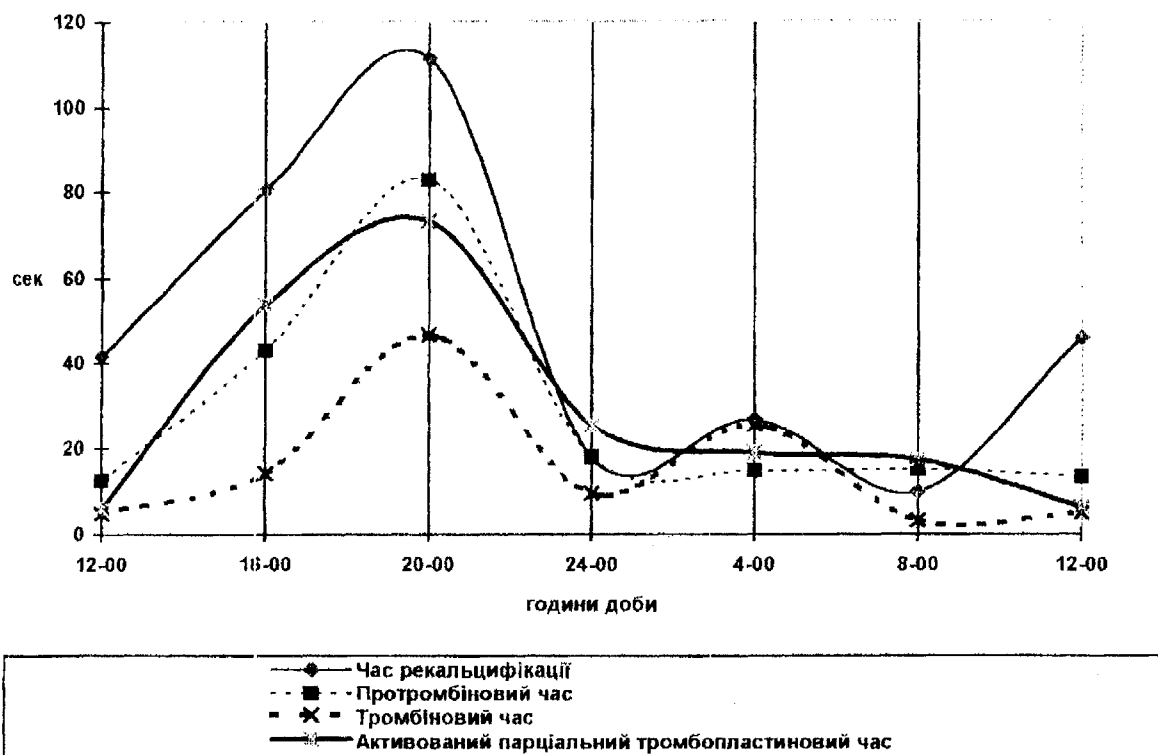


Рис. 2. Циркадіанна структура загального гемокоагуляційного потенціалу крові у здорових щурів.

Динаміка активності судинно-тромбоцитарного гемостазу співпадала з хроноструктурою загального гемокоагуляційного потенціалу (рис. 3). Мінімальний рівень спонтанної агрегації тромбоцитів спостерігали о 20.00 та 4.00 год., максимальний — о 12.00 год. та 24.00 год. Отже, циркадіанний ритм агрегаційної активності тромбоцитів, на відміну від показників коагуляційного гемостазу, мав двофазний характер. Здатність кров'яних пластинок до адгезії знижувалася о 20.00 год., а в інші періоди доби спостерігали монотонний перебіг ритму з низькою амплітудою. На нашу думку, циркадіанний дисонанс адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів може бути пов'язаний з активуючою дією мелатоніну на тромбоцити в нічний період, а підвищення агрегаційної здатності о 12.00 год. обумовлено ендотеліальними пошкодженнями в зв'язку з високою активністю симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем. Водночас, адгезивна здатність тромбоцитів залежить від експресії адгезивних білків на ендотелії судин і в 12.00 години вона досягає максимального рівня. Таким чином, можна зробити висновок, що первинний гемостаз має особливості циркадіанної організації, що пов'язано з фізіологічною регенерацією ендотелію.

Акрофаза ферментативної фібринолітичної активності плазми припадала на 20.00 год. (рис. 4), що відповідало динаміці внутрішньосудинної гемокоагуляції (див. рис. 1). Середньодобовий рівень ритму склав $0,43 \pm 0,11 E_{440/мл/год}$, а амплітуда не перевищувала 48 %. Мезор неферментативного фібринолізу був значно нижчим — $0,036 \pm 0,007 E_{440/мл/год}$ з монотонним характером ритму, особливо в нічні та ранкові години.

У здорових щурів рівень антиплазмінів мав низьку амплітуду коливань — 8 %, а батифаза співпадала з максимумом фібринолітичної активності крові, що забезпечувало ефективний лізис фібрину в період високого фібриногенезу.

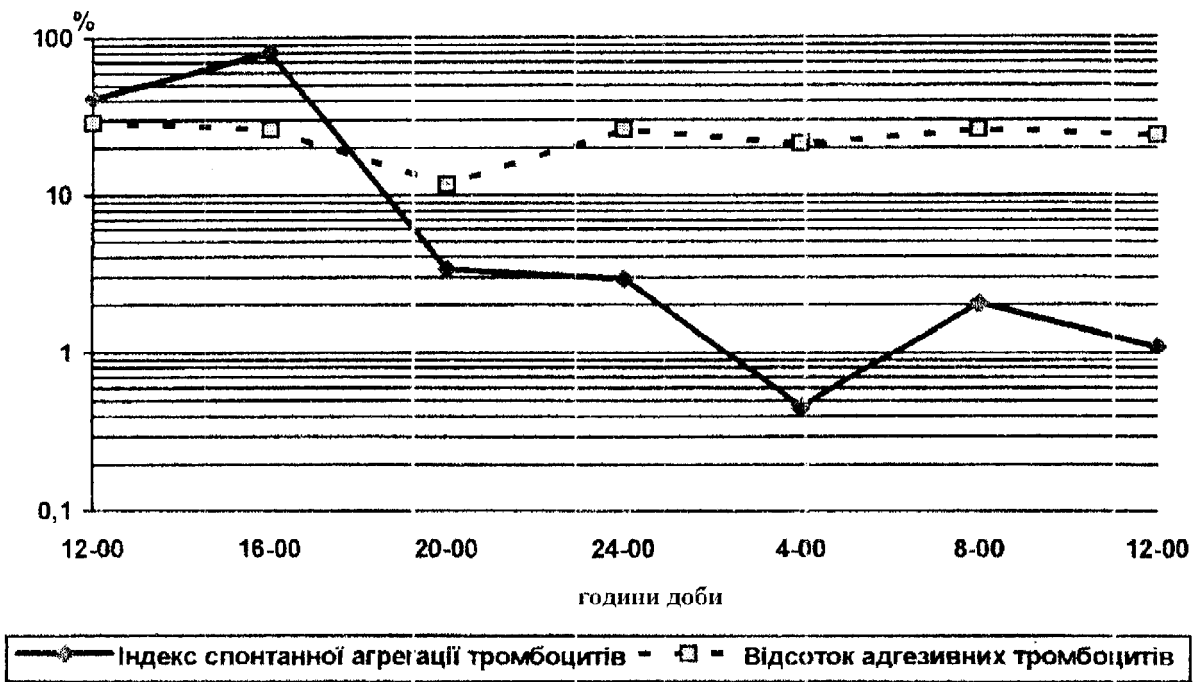


Рис. 3. Хроноритми судинно-тромбоцитарного гемостазу у здорових щурів.

Дещо непередбачливими були результати циркадіанного аналізу Хагеман-залежного фібринолізу. Акрофаза ритму припадала на 4.00 год., що співпадало з акрофазою потенційної активності плазміногену, ймовірно за рахунок впливу аутопротромбіну на синтез плазміногену в печінці.

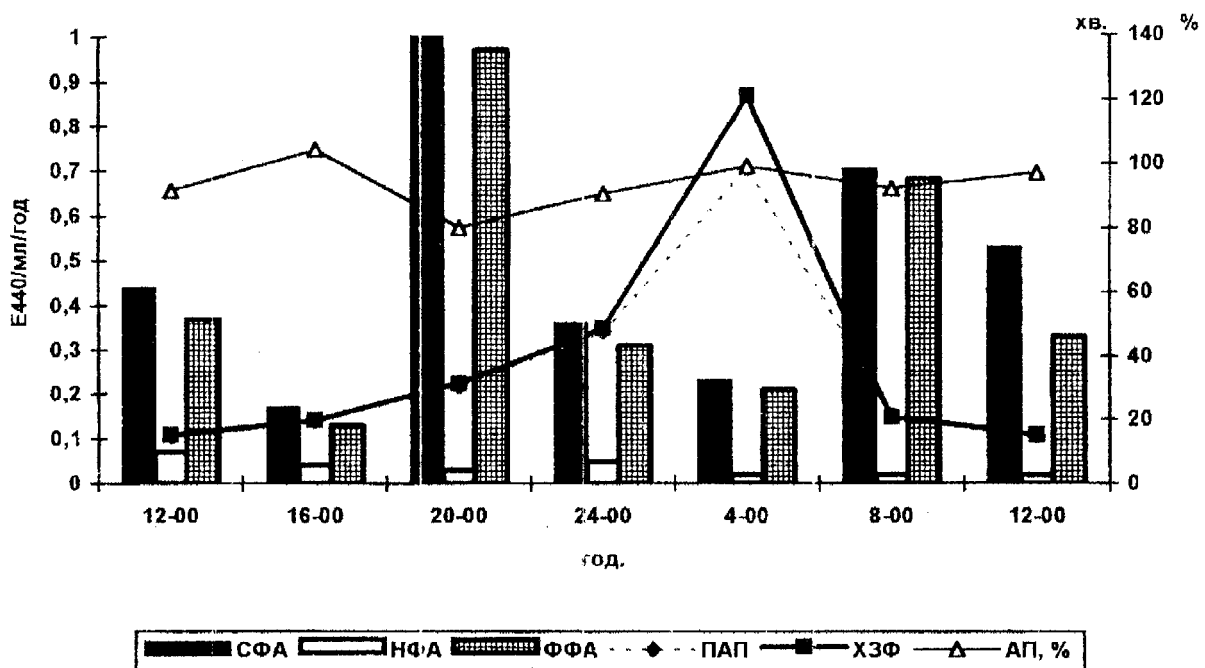


Рис. 4. Динаміка змін фібринолітичної активності крові протягом доби у здорових щурів (СФА — сумарна, НФА — неферментативна, ФФА — ферментативна фібринолітична активність плазми; ПАП — потенційна активність плазміногену; ХЗФ — Хагеман-залежний фібриноліз; АП — антиплазміни).

Колагеназна активність плазми крові була мінімальною близько 20.00 год., а акрофаза припадала на 4.00 год., що в цілому співпадало з динамікою лізису азоальбуміну та азоказеїну. Необхідно відзначити дисонанс хроноритмів обмеженого та необмеженого протеолізу. Біологічний зміст такої хроноструктури полягає в тому, що обмежений протеоліз (в даному випадку ферментативна фібринолітична активність), який направлений на лізис надлишкових депозитів фібрину в процесі репаративної регенерації ендотелію, повинен передувати збільшенню протеолітичної та колагеназної активності крові, яка забезпечує деградацію білків сполучнотканинного матриксу, що утворюються на базі фібрину. Цим самим звільняється локус судинної стінки для камбіальної клітини ендотелію.

Таким чином, можна зробити висновок, що циркадіанна організація системи регуляції агрегатного стану крові має добову періодичність з різною фазовою структурою та амплітудою коливань її окремих компонентів, що в цілому забезпечує фізіологічну репарацію ендотелію судин та підтримання рідкого стану крові. Особливості хроноритмів досліджених показників в денний та нічний періоди доби дозволяють висловити гіпотезу про прямий та опосередкований вплив мелатоніну на процеси гемокоагуляції та фібринолізу.

Література. 1. Б о к а р е в И. Н., Щ е п о т и н Б. М., Е н а Я. М. Внутрисосудистое свёртывание крови. — К.: Здоров'я, 1989. — 240 с. 2. З а с л а в с к а я Р. М. Суточные ритмы свёртывающей системы крови в норме и патологии и проблемы терапии. — М.: Квартет, 1994. — 452 с. 3. З у б а и р о в Д. М. Биохимия свёртывания крови. — М.: Медицина, 1978. — С. 431. 4. Лабораторные методы исследования в клинике /М е н ь ш и к о в В. В., Д е л е к т о р с к а я Л. Н., З о л о т н и ц к а я Р. П. и др./ Под редакцией В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с. 5. Лабораторные методы исследования гемостаза /Б а л у д а В. П., Б а р к а г а н З. С., Г о л ь д б е р г Е. Д. и др. — Томск, 1980. — 312 с.

CIRCADIAN ORGANIZATION OF COAGULATIVE, ANTICOAGULATIVE AND FIBRINOLYTIC BLOOD ACTIVITY IN THE INTACT RATS

T. M. Wojchuk

Abstract. In the experiments on the adult male-rats the circadian organization of the coagulative, anticoagulative and fibrinolytic blood activity was researched. It was found that processes of hemocoagulation and fibrinolysis had different phase structure and amplitude of fluctuations and directed on the maintaining of stable state of blood and on the notification thrombogenesis.

It was noted that the symmetry of circadian rhythms, coagulative and thrombolus-vessel hemostasis are connected with physiological reparation of vessel.

Key words: biorhythms, hemocoagulation, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi).
