

# Експериментальні дослідження

УДК 616.1/4: 616-005.1-08:611-018.29]:599.323.4

С.І.Анохіна<sup>1</sup>, Є.М.Горбань<sup>2</sup>

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ГЕМОСТАЗ, ПЛАЗМОВИЙ ФІБРИНОЛІЗ І ФІБРИНОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ТКАНИН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ БІЛИХ ЩУРІВ

<sup>1</sup>Кафедра нормальної фізіології (зав. – проф. Г.І.Ходоровський)  
Буковинської державної медичної академії

<sup>2</sup>Лабораторія радіобіології (зав. – д.мед.н. Є.М.Горбань)  
Інституту геронтології АМН України

**Резюме.** В експериментах на нелінійних самцях білих щурів встановлено, що мелатонін викликає хронометричну гіперкоагуляцію, яка поєднується із структурною гіпокоагуляцією і супроводжується підвищенням інтенсивності ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові і тканині серця. Водночас, у легенях, печінці, селезінці та нирках відбувається зниження сумарної фібринолітичної активності внаслідок пригнічення ензиматичного лізису фібрину.

**Ключові слова:** мелатонін, гемостаз, плазмовий фібриноліз, фібринолітична активність тканин.

**Вступ.** Епіфіз відіграє важливу роль у регуляції біологічних ритмів організму. Гормони епіфіза мають широкий спектр дії та регулюють важливі фізіологічні функції. Епіфізектомія, або пригнічення функції епіфіза, зменшують тривалість життя тварин, тоді як введення шурам екзогенного мелатоніну та пептидних препаратів епіфіза подовжує її [1]. У літературі існують повідомлення про наявність білядобових ритмів згортання крові [3,4,8,10,12]. Проте вплив мелатоніну на процеси гемокоагуляції остаточно не з'ясований. Відомо, що фібринолітичний потенціал крові регулюється інгібіторами та активаторами плазміногену. Серед останніх велике значення має урокіназа, яка інкретується нирками і збільшує інтенсивність плазмового фібринолізу [2]. Фотоперіодична залежність екскреторної, кислото-видільної та іонорегулювальної функцій нирок доведена [6,7]. Встановлений вплив мелатоніну на гомеостатичну діяльність нирок [9], однак ефект цього індоламіну на фібринолітичну активність тканин практично не вивчений.

**Мета роботи.** З'ясувати роль мелатоніну в регуляції гемостазу і фібринолізу в тканинах внутрішніх органів білих щурів.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 15 самцях нелінійних білих щурів масою тіла 0,12-0,14 кг. Мелатонін вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 6 мг/кг маси тіла. Контрольну групу склали 11 щурів, яким вводили розчинник мелатоніну у відповідних об'ємах. Через 1 год щурів декапітували під ефірним наркозом. Кров стабілізували 3,8%-ним розчином натрію цитрату. Тромбоеластографічні параметри рекальцифікованої плазми крові реєстрували на тромбоеластографі "АГКМ1-01" (Росія) Наважки внутрішніх органів (серце, нирки, легені, печінка, селезінка) розтирали в скляному гомогенізаторі з боратним буфером (рН 9.0). Для визначення фібринолітичної активності гомогенату і плазму крові інкубували 30 хв з азофібрином фірми "Simko Ltd" (Україна) [Кухарчук О.Л., 1996]. Отримані результати статистично оброблені на PC Pentium II методом варіаційної статистики з визначенням критерію Стьюдента за програмою "BioStat" [С.Гланц, 1999].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено що, мелатонін викликає гіперкоагуляційні зміни (табл. 1), про що свідчить скорочення тромбоеластографічної константи К, константи синерезису S та загального часу згортання крові T. Крім того, спостерігалось скорочення константи специфічного згортання крові t, що свідчить про активацію тромбоцитарної ланки первинного гемостазу.

Водночас, при аналізі структурних характеристик кров'яного згустка виявили зменшення максимальної амплітуди тромбоеластографічних коливань Am, модуля пружності Q та еластичності E. Таким чином, мелатонін викликає хронометричну гіперкоагуляційні зсуви у системі гемостазу, що поєднується з гіпокоагуляційними змінами структурних характеристик кров'яного згустка.

Вплив мелатоніну на коагуляційний потенціал крові ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники, що вивчалися	Контроль n=11	Дослід n=15
Швидкість утворення тромбіну $t$ , с	92,25 $\pm$ 13,85	88,80 $\pm$ 7,20
Громбоеластографічна константа тромбіну $K$ , с	168,80 $\pm$ 2,50	46,80 $\pm$ 6,95 $p < 0,001$
Максимальна амплітуда $A_m$ , мм	15,25 $\pm$ 0,48	10,80 $\pm$ 0,73 $p < 0,001$
Еластичність кров'яного згустка $E$ , од.	18,35 $\pm$ 0,29	12,14 $\pm$ 0,91 $p < 0,001$
Модуль пружності згустка крові $Q$ , Н/м <sup>2</sup>	111,10 $\pm$ 1,75	72,99 $\pm$ 5,45 $p < 0,001$
Константа сиперезису $S$ , с	602,20 $\pm$ 15,45	186,00 $\pm$ 27,43 $p < 0,001$
Загальний час згортання крові $T$ , с	691,20 $\pm$ 1,89	274,80 $\pm$ 31,72 $p < 0,001$
Збірний індекс коагуляції $C_i$ , од.	0,36 $\pm$ 0,018	0,48 $\pm$ 0,058
Константа специфічного згортання крові $t$ , с	412,80 $\pm$ 6,95	164,80 $\pm$ 9,33 $p < 0,001$

При аналізі змін плазмового фібринолізу (табл. 2) встановлено більш ніж дворазове підвищення сумарної фібринолітичної активності за рахунок зростання як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. У серці збільшення сумарної фібринолітичної активності спостерігалось внаслідок підвищення ферментативного фібринолізу (на 37%) та неензиматичного лізису фібрину (на 31%). У печінці сумарна фібринолітична активність знижувалася за рахунок пригнічення ферментативного фібринолізу та зменшення неферментативної фібринолітичної активності. У нирках також відмічалось зниження сумарного фібринолізу внаслідок пригнічення ензиматичного лізису фібрину, інтенсивність якого зменшувалася в 2,5 рази. Аналіз змін тканинного фібринолізу в селезінці виявив зниження сумарної фібринолітичної активності на 25%, що було зумовлено пригніченням ферментативного лізису фібрину, оскільки неферментативна фібринолітична активність від контрольного рівня практично не відрізнялася. У легенях відмічалось гальмування ферментативної фібринолітичної активності на 13% за відсутності достовірних змін інтенсивності сумарного та неферментативного фібринолізу.

Відомо, що розподіл екзогенного мелатоніну в організмі має особливості: найбільш високі концентрації цього гормону зареєстровані в органах шлунково-кишкового тракту, серці та плазмі крові [5]. Окрім того, кожен орган-мішень має свій ритм чутливості до мелатоніну [11], що може визначити особливості впливу останнього на тканинний фібриноліз. За результатами нашого дослідження, в органах, де зосереджені тканинні макрофаги (печінка – клітини Купфера, нирки – мезангіальні клітини, селезінка – фіксовані лакунарні макрофаги, легені – альвеолярні макрофаги) мелатонін пригнічує ферментативний фібриноліз, тоді як у плазмі крові і в тканині серця інтенсивність ензиматичного лізису фібрину під впливом цього індоламіну, навпаки зростає. Це можна пояснити різною фазою хронотропності зазначених органів до мелатоніну.

#### Висновки.

1. Внутрішньоочеревинне введення мелатоніну в дозі 6 мг/кг маси тіла, одноразово, активує первинний гемостаз, хронометричну гіперкоагуляцію, яка поєднується зі структурною гіпокоагуляцією.

2. Зміни тканинного фібринолізу характеризуються підвищенням ензиматичного лізису фібрину в тканині серця та в плазмі крові, а в тканинах печінки, нирок, селезінки та легень відбувається зменшення інтенсивності ферментативного фібринолізу.

**Література.** 1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза // Рос. физиол. ж. – 1997. – Т. 83, № 8. – С. 1-13. 2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 433 с. 3. Бойчук Т.М. Нарушения циркадианной организации тромбоцитарно-сосудинного гемостаза важкими металами // Физиол. ж. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 327-328. 4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. – 459 с. 5. Заславская Р.М. Суточные ритмы свертывающей системы крови в норме и патологии и проблемы терапии. – М.: Квартет, 1994. – 452 с. 6. Петрова Г.А., Кветной И.М., Улитина Е.Д. и др. Фар-

Таблиця 2  
Характеристика змін тканинного і плазмового фібринолізу та прогеолізу при введенні мелатоніну інтактним щурам (x±Sx)

Показники, що вивчалися	Плазма		Печінка		Серце		Легені		Нирки		Селезінка	
	Контроль n=11	Дослід n=15	Контроль n=11	Дослід n=15	Контроль n=11	Дослід n=15	Контроль n=11	Дослід n=15	Контроль n=11	Дослід n=15	Контроль n=11	Дослід n=15
Лізіс азотальбу- міну, E <sub>440</sub> /г тканини за год	3,13±0,28	0,85±0,08 p<0,001	21,75±0,88	28,02±1,6 p<0,005	14,79±0,55	24,29± 1,63 p<0,001	14,35±1,08	22,72± 1,31 p<0,001	18,09±0,64	22,35± 1,48 p<0,01	16,08±1,13	19,58±0,9
Лізіс азотак- зеїну, E <sub>440</sub> /г тканини за год	2,08±0,06	1,41±0,20 p<0,001	21,39±0,91	20,41± 1,52	15,23±0,61	24,93± 1,85 p<0,001	15,33±0,66	27,88± 0,67 p<0,001	18,63±0,81	28,22± 1,06 p<0,001	9,83±0,86	15,81±1,0 p<0,001
Лізіс азотолу, E <sub>440</sub> /г тканини за год	0,20±0,03	0,21±0,01	12,27±0,61	11,03± 0,93	7,68±0,23	13,65± 1,00 p<0,001	6,96±0,33	16,22± 0,65 p<0,001	7,02±0,22	8,78± 0,81 p<0,05	6,91±0,28	8,01±0,75
Сумарна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /г тканини за год	0,45±0,03	1,06±0,06 p<0,001	12,03±0,62	8,51±0,44 p<0,005	8,56±0,47	11,47± 0,62 p<0,005	9,59±0,28	9,63±0,66	8,61±0,24	4,47± 1,00 p<0,001	6,37±0,29	4,76±0,50 p<0,01
Нефермента- тивна фібрино- літична актив- ність, E <sub>440</sub> /г тканини за год	0,24±0,01	0,56±0,04 p<0,001	6,01±0,29	4,70±0,32 p<0,05	4,62±0,28	6,05± 0,33 p<0,01	4,76±0,24	5,48±0,50	4,29±0,18	3,06±0,88	3,19±0,14	2,69±0,24
Ферментативна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /г тканини за год	0,21±0,02	0,50±0,04 p<0,001	5,95±0,36	3,81±0,18 p<0,005	3,95±0,21	5,42± 0,40 p<0,005	4,75±0,10	4,15±0,20 p<0,01	4,33±0,17	1,76±0,59 p<0,001	3,18±0,16	2,07±0,30 p<0,005

Примітки. p – ступінь достовірності різних показників, відносно контролю; n – число спостережень.

макокінетика меченого тритієм мелатоніна // Хіміко-фармакоцевтичний журнал. – 1989. – № 8. – С.913-915. 7. *Пишак В.П.* Сезонные ритмы функции почек эпифизэктомированных крыс в постнатальном периоде // Труды Всесоюз. конф. "Временная организация чувствительности организма к биологически и экологически активным веществам". – Свердловск, 1991. – С. 34-35. 8. *Пишак В.П.* Шишкоподібне гліо: біохімія. – Чернівці: Медінститут, 1996. – 173 с. 9. *Пишак В.П., Бойчук Т.М.* Хроноритми гемокоагуляції і функції нирок при інтоксикації важкими металами // Бук. мед. вісник – 1998. – Т.2, № 2. – С. 64-71. 10. *Пишак В.П., Кокощук Г.І.* Ренальні ефекти мелатоніну в інтактних і епіфізектомованих шурів // Фізіол.ж. – 1995. – Т. 41, № 5. – С. 23-26. 11. *Пишак В.П., Бойчук Т.М., Булик Р.С.* Вплив талію хлориду на хроноритми згортання крові // Одеський мед. ж. – 2001. – Т.65, № 3. – С.21. 12. *Ром-Водушевская Е.С., Щербачева В.С., Комарова И.В.* Влияние мелатонина и мексамина на цитовидную железу у человека в условиях in vitro // Эксперим. и клин. фармакология. – 1997. - Т.60, № 4. – С. 46-49.

## MELATONINE INFLUENCE ON TO HAEMOSTASIS, PLASMA FIBRINOLYSIS ACTIVITY OF THE FISSUES OF INTERNAL ORGANS WHITE RATS

<sup>1</sup>*S.I.Anokhina*, <sup>2</sup>*E.M.Gorban*

**Abstract.** In the experiments on to nonline male white rats has been discovered that the melatonin cause the chronometric hypercoagulation witch combine with structure hypocoagulation and increased intense as well as the fermentative and unfermentative fibrinolysis in the blood plasma and miocardial tissue. In the same time in the lungs, liver, spleen and kidneys get off reduction summary of fibrinolytic activity in consequence of depression ensimaticfibrinolysis.

**Key words:** melatonine, haemostasis, plasma fibrinolysis, fibrinolytic activity of the tissues.

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi).

<sup>2</sup>Gerontology Institute of AMS of Ukraine.

*Надійшла до редакції 9.09.2002 року*