

УДК 612.826.33.015.22.062:611.018.67:599.323.41

С. І. Анохіна

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

ЗМІНИ ФІБРИНО- ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ТКАНИН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ МЕЛАТОНІНУ

Ключові слова: мелатонін, плазмовий фібриноліз, фібринолітична активність тканин, протеоліз.**Резюме.** У проведених експериментальних дослідженнях на нелінійних самцях білих щурів встановлено, що мелатонін викликає підвищення 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 та збільшення інтенсивності протеолітичної деструкції низько- й високомолекулярних білків і колагену.**Вступ**

Відомо, що пінеальна залоза є продуцентом родини метоксиндолів, із яких N-ацетил-5-метокситриптамін (мелатонін) та 5-метокситриптамін володіють гормональними властивостями, що чітко доведено [1, 5, 10, 11]. Як залоза, яка володіє дуже широкими інтегративними властивостями, епіфіз через мелатонін, з одного боку, модулює нейроендокринні функції, з іншого - сам є об'єктом керування різноманітними гормональними та гуморальними сигналами [4]. Наявні деякі повідомлення про підвищення рівня мелатоніну у хворих на цироз печінки з хронічними нирковими та серцево-судинними захворюваннями [2, 5, 8, 11]. Окрім того, відомо, що мелатонін є основним компонентом пейсмейкерної системи організму. Він приймає участь в утворенні циркадного та циркадіанного ритмів як безпосередньо діючи на клітини, так і шляхом зміни секреції інших гормонів та біологічно активних речовин, концентрація яких змінюється в залежності від часу доби.

Питання фібринолізу привертають увагу широкого кола медичних фахівців клінічного і теоретичного напрямків. Депресія фібринолітичної активності є одним із патогенетичних факторів розвитку тромбозів. Статистика виникнення інфарктів міокарда яскраво демонструє добову залежність даної патології, що може бути обумовлено циркадіанними коливаннями фібринолітичного потенціалу [3, 4, 5, 6]. Відомо, що фібринолітичний потенціал крові регулюється інгібіторами та активаторами плазміногену. Серед останніх велике значення належить урокіназі, яка інкретується нирками і збільшує інтенсивність фібринолізу [1, 6]. Фотоперіодична залежність екскреторної, кислотовидільної та іонорегуючої функцій нирок чітко доведена в роботах науковців

школи, яку очолює академік В.П.Пішак. Виявлено вплив мелатоніну на гомеостатичну діяльність нирок [9, 12]. Однак ефект цього індоламіну на фібринолітичну активність тканин недостатньо не вивчений.

Мета дослідження

З'ясувати роль мелатоніну в механізмах регуляції фібрино- та протеолітичних процесів у тканинах внутрішніх органів білих щурів.

Матеріал та 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%-м розчином натрію цитрату. Наважки внутрішніх органів (серце, нирки, легені, печінка, селезінка) розтирали в скляному гомогенізаторі з боратним буфером (рН 9.0). Для визначення фібринолітичної та протеолітичної активності гомогенати і плазму крові інкубували 30 хв з азофібрином фірми "Simko Ltd" (Україна) [7]. Отримані результати статистично оброблені за методом варіаційної статистики з визначенням критерію t Стьюдента.

Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що мелатонін викликає зміни плазмового фібринолізу (див. табл.1) встановлено більш ніж дворазове підвищення сумарної фібри-

нолітичної 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 (див.табл.2).

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 та в тканині серця інтенсивність ензиматичного лізису фібрину під впливом цього індоламіну, навпаки зростає. Це можна

Таблиця 1

Характеристика змін плазматичного фібринолізу та протеолізу при введенні мелатоніну інтактним щурам (x+Sx)

Показники, які вивчалися	Контроль n=11	Дослід n =15
Лізіс азоальбуміну, E ₄₄₀ /г тканини за год	3,13±0,28	0,85± 0,08 p<0,001
Лізіс азоказеїну, E ₄₄₀ /г тканини за год	2,08±0,06	1,41± 0,20 p<0,001
Лізіс азоколу, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,20±0,03	0,21±0,01
Сумарна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,45±0,03	1,06±0,06 p<0,001
Неферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,24±0,01	0,56± 0,04 p<0,001
Ферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,21±0,02	0,50±0,04 p<0,001

Примітки: p - ступінь достовірності різниць показників, відносно контролю; n- число спостережень.

пояснити різною фазою хронотропності зазначених органів до мелатоніну.

Висновки

Екзогенний мелатонін активує ферментативний і неферментативний фібриноліз і пригнічує лізіс у плазмі крові низько- і високомолекулярних білків. За дії мелатоніну в серці відбувається тотальна активація фібринолізу, протеолізу та колагенолізу, а в тканинах печінки, легень, нирок і селезінки пригнічення ензиматичного лізису фібрину поєднується зі збільшенням інтенсивності протеолітичної деструкції низько-, висо-

комолекулярних білків і колагену.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження у вибраному науковому напрямку з метою подальшої розробки способів хронокорекції порушень на організменному та органному рівнях.

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

Таблиця 2

Характеристика змін тканинного фібринолізу та протеолізу при введенні мелатоніну інтактним щурам (x±Sx)

Показники, які вивчалися	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
Лізіс азоталь-бу- міну, E _{4d0} /г тканини за год	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 азока- зеїну, E _{4d0} /г тканини за год	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 азокоду, E _{4d0} /г тканини за год	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 _{4d0} /г тканини	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 фібринолі- тична актив- ність, E _{4d0} /г	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 _{4d0} /г тканини за год	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 різниць показників, відносно контролю; n - число спостережень

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. Мещишен І.Ф. Мелатонін: обмін та механізм дії / І.Ф. Мещишен, В.П. Пішак, І.І. Загорський // Бук. мед. вісн. - 2001. - Т.5, №2. - С. 4-11.
 9. Пішак В.П. Ренальні ефекти мелатоніну в інтактних і епіфізектомованих шурів / В.П. Пішак, Г.І. Кокошук // Фізіол. ж. - 1995. -Т. 41, № 5. -С. 23-26.
 10. 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.
 11. Fujisawa S. Kinetic radical-scavenging activity of melatonin / S. Fujisawa, Y. Kadamu, M. Ishihara [et al.] // In Vivo. - 2006. - Vol. 20(2). - P. 215-220.

ИЗМЕНЕНИЯ ФИБРИНО- И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ТКАНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕЛАТОНИНА

С.И. Анохина

Резюме. В проведенных экспериментальных исследованиях на нелинейных самцах белых крыс установлено, что мелатонин вызывает повышение интенсивности фер-

ментативного и неферментативного фибринолиза в плазме крови и ткани сердца. В то же время, в легких, печени, селезенке и почках происходит снижение суммарной фибринолитической активности вследствие угнетения энзиматического лизиса фибрина и увеличение интенсивности протеолитической деструкции низко- и высокомолекулярных белков и коллагена.

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

CHANGES OF FIBRYNO- AND PROTEOLYTIC ACTIVITY IN BLOOD PLASMA AND TISSUES OF INTERNAL ORGANS IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF MELATONIN

S.I. Anokhina

Abstract. In the experiments on to nonline male white rats has been discovered that the melatonine cause increased intense as well as the fermentative and unfermentative fibrinolysis in the blood plasma and myocardial tissue. In the same time in the lungs, liver, spleen and kidneys get off reduction summary of fibrinolytic activity in consequence of depression ensimaticfibrinolysis and the intensity of the proteolytic degradation of low- and high-molecular proteins and collagen.

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

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

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №4 (54).-P.05-08.

Надійшла до редакції 30.10.2015

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С.І. Анохіна, 2015