

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ, ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ТКАНИН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ В ОСЛІПЛЕНИХ ЩУРІВ

Кафедра нормальної фізіології (зав. – проф. Г.І.Ходоровський)  
Буковинської державної медичної академії.

**Резюме.** В експериментах на нелінійних самцях білих щурів, яким видалено очні яблука, встановлено гіпокоагуляційні зсуви у системі гемостазу, що поєднувались із гіперкоагуляційними змінами структурних характеристик кров'яного згустку. Сумарна фібринолітична активність зростала в печінці, 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.

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

**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 [1]. Відомо, що вночі концентрація мелатоніну в крові в 5-10 разів більша за його денний рівень. 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 [10]. Зміни синтезу мелатоніну в шишкоподібній залозі швидко (за хвилини) впливають на його рівень у крові [4]. 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). За даними тромбоеластографії, впродовж доби виявляються дві фази змін загальної коагулюючої активності крові: I фаза – підвищення згортальної активності в полудень та після полудня години, II фаза – повернення всіх тромбоеластографічних показників до їх початкового рівня у вечірні години та зниження згортальної активності вночі [6,7]. У літературі існують повідомлення про постійну секрецію мелатоніну в сліпих тварин [3], але зміни у них фібринолітичної активності та гемокоагуляційного потенціалу крові залишаються невизначеними.

**Мета роботи.** З'ясувати зміни регуляції гемостазу та інтенсивності фібринолізу в плазмі крові та внутрішніх органах сліпих щурів.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведено на 20 самцях нелінійних білих щурів масою від 0,12 до 0,14 кг. Енуклеацію очей 9 тваринам виконували під ефірним наркозом за асептичних умов. Через один місяць після операції проводили евтаназію тварин під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Контрольну групу склали 11 зрячих щурів. Кров стабілізували 3,8%-ним розчином натрію цитрату. Тромбоеластографічні параметри рекальцифікованої плазми крові реєстрували на тромбоеластографі "АГКМ1-01" (Росія). 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) [9]. Отримані результати статистично оброблені на РС "Pentium II" методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стюдента за програмою "Bio Stat" [5].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що в осліплених щурів виникають гіпокоагуляційні зміни (табл. 1), про що свідчить майже дворазове підвищення тромбоеластографічної константи К, константи синерезису S і загального часу згортання крові Т.

Крім того, спостерігалось подовження константи специфічного згортання крові t, що також свідчить про гіпокоагуляційні зміни.

Коагуляційний потенціал крові в осліплених щурів ( $x \pm Sx$ )

Показники	Контроль (n=11)	Дослід (n=9)
Швидкість утворення тромбіну г, с	92,25±3,85	53,33±3,62 p<0,001
Тромбоеластографічна константа тромбіну К, с	168,80±7,50	287,30±12,88 p<0,001
Максимальна амплітуда А <sub>т</sub> , мм	15,25±0,48	35,78±3,09 p<0,001
Еластичність кров'яного згустку Е, од.	18,35±0,29	68,12±6,85 p<0,001
Модуль пружності згустку крові Q, Н/м <sup>2</sup>	111,10±6,75	409,70±21,30 p<0,001
Константа синерезису S, С	602,20±5,45	1195,00±59,80 p<0,001
Загальний час згортання крові Т, с	691,20±21,89	1249,00±57,10 p<0,001
Збірний індекс коагуляції Сі, од.	0,36±0,02	0,80±0,09 p<0,001
Константа специфічного згортання крові t, с	412,80±16,95	908,00±49,30 p<0,001

**Примітка.** p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю;  
n – число спостережень.

Відомо, що важливе значення у підтримці рідкого стану крові має антитромбін ІІІ, який становить 80% усієї первинної антикоагулянтної активності крові. Автори [2] відмічають підвищення активності антитромбіну ІІІ вночі - з 2.00 до 4.00 год з акрофазою близько 3.00 год. Цей факт пояснює схильність до гіпокоагуляції в темний період доби. В осліплених щурів мелатонін секретується безперервно [3], отже, в енукліюваних тварин гіпокоагуляційні зсуви в системі гемостазу можуть бути наслідком збільшення протизгортальної здатності крові під впливом мелатоніну. Водночас результати нашого дослідження свідчать, що швидкість утворення тромбіну, яка відповідає І фазі згортання крові, навпаки, зростає, оскільки тромбоеластографічна константа г зменшується в 2 рази, що не є характерним для гіпокоагуляційних змін. Можна припустити, що постійна секреція мелатоніну призводить до підвищення чутливості тканинного тромбопластину до VII фактора згортання крові, що прискорює швидкість утворення тромбіну. Встановлена пряма залежність між інтенсивністю тромбіногенезу та чутливістю тромбопластину до VII фактора [8].

Окрім того, при аналізі структурних характеристик кров'яного згустку виявилося підвищення максимальної амплітуди тромбоеластографічних коливань А<sub>т</sub>, модуля пружності Q та еластичності Е, що також характеризує гіперкоагуляційні зміни. На нашу думку, це зумовлено підвищенням активності фібринстабілізуючого фактора згортання крові. Не виключено, що постійна інкреція мелатоніну викликає збільшення активності XIII фактора, який утворює міцні ковалентні пептидні зв'язки між молекулами фібрин-мономера, робить його механічно міцним та пружним.

Дослідження плазмового фібринолізу (табл. 2) показало підвищення сумарної фібринолітичної активності (СФА) на 31% за рахунок збільшення як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. У печінці СФА підвищувалася більш ніж у два рази внаслідок інтенсифікації неензиматичного лізису фібрину. У селезінці також відмічалася підвищення сумарного фібринолізу внаслідок зростання неферментативної фібринолітичної активності більш ніж у п'ять разів. У серці СФА збільшувалася в 2,5 рази 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 спостерігалася тільки в легенях, внаслідок пригніченням як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу – на 56 та 47% відповідно.

**Характеристика змін тканинного і плазмового фібринолізу в  
осліплених щурів ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Органи		Сумарна фібринолітична активність	Неферментатив- ний фібриноліз	Ферментативний фібриноліз
<i>плазма,</i> мкг азофібрину/мл за год	контроль n=11	0,45±0,03	0,24±0,01	0,21±0,02
	дослід n=9	0,59±0,03 p<0,01	0,30±0,03	0,29±0,01 p<0,01
<i>печінка,</i> 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
<i>серце,</i> 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
<i>легені,</i> 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
<i>нирки (кіркова речовина),</i> мкг 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
<i>Селезінка,</i> 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.

Вважається, що циркадіанні зміни показників згортання крові та фібринолітичної активності обумовлені впливом гуморальних факторів [6]. 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 [4]. Крім того, існує ритм чутливості різних органів до мелатоніну [10], що може визначати особливості впливу останнього на тканинний фібриноліз.

**Висновки.**

1. В осліплених щурів виникають хронометричні гіпокоагуляційні зміни, які поєднуються зі структурною гіперкоагуляцією.
2. Збільшення сумарної фібринолітичної активності в тканинах печінки і селезінки здійснюється за рахунок підвищення неферментативного фібринолізу.
3. У плазмі крові, 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.

**Література.** 1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза // Рос. физиол. ж. – 1997. – Т. 83, № 8. – С. 1-13. 2. Агзамова Р.Т., Заславская Р.М., Перепелкина К.Г. и др. Хроноструктура суточного профиля показателей гемокоагуляции у здоровых лиц // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1993. – Т. 4, № 3. – С. 422-424. 3. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модулярные свойства эпифизарного мелатонина // Пробл. эндокринолог. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 65-68. 4. Герман С.В. Мелатонин у человека // Клини. мед. – 1993. – №3. – С. 22-30. 5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1999. -459 с. 6. Заславская Р.М. Суточные ритмы свертывающей системы крови в норме и патологии и проблемы терапии. - М.: Квартет, 1994. – 452 с. 7. Заславская Р.М., Петухова Е.Ю., Кулжаева Ж.Ж. Хронотерапия ишемической болезни сердца. - М.: Квартет, 1997. – 252 с. 8. Качалова Н.Д., Простякова Т.М., Козлов А.А. Иссле-

доване чутливості тромбопластинов // *Клин. лаб. диагност.* – 2001. - № 3. – С. 38-40. 9. *Кухарчук О.Л.* Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенжерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. ін-т. – Одеса, 1996. – 37 с. 10. *Ром-Бугославская Е.С., Щербакова В.С., Комарова И.В.* Влияние мелатонина и мексамина на шитовидную железу у человека в условиях *in vitro* // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 1997. - Т.60, № 4. – С. 46-49.

## **A CHARACTERISTIC OF CHANGES OF THE COAGULATING POTENTIAL, THE FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF THE BLOOD PLASMA AND TISSUES OF THE INTERNAL ORGANS OF BLINDED RATS**

*S.L.Anokhina*

**Abstract.** The author established hypocoagulating shifts in the system of hemostasis that combined with hypercoagulating changes of structural characteristics of a blood clot in experiments on nonline male albino rats with enucleated eyeballs. The total fibrinolytic activity elevated in the liver, heart, spleen, kidneys and blood plasma: it increased in the liver and spleen at the expense of augmented nonenzymatic fibrin lysis, whereas in the blood plasma, heart and kidneys it rose due to an intensification of both enzymatic and nonenzymatic fibrinolysis. A suppression of total fibrinolysis was observed in the lungs due to a decrease of the enzymatic and nonenzymatic activity.

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

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Надійшла до редакції 28.05.2002 року*