

УДК 612.273.2:612.115.12:577.156.1:611-018.54]:612.826.33

О.В. Кузнєцова,**С.І.Анохіна**

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

ВПЛИВ ГІПОКСИЧНОГО ПРЕКОНДИЦІЮВАННЯ НА ОСОБЛИВОСТІ ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОГО ПРОЦЕСІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗУМОВЛЕНИХ ТЕМНОВОЮ ГІПЕРФУНКЦІЄЮ ЕПІФІЗА**Ключові слова:** фібриноліз, протеоліз, гіпобарична гіпоксія, гіпоксичне прекондиціонування, епіфіз.**Резюме.** Вивчалися особливості реагування протеолітичної та фібринолітичної активності на системному рівні (у плазмі крові) на дію гіпобаричної гіпоксії та постійної темряви у статевонезрілих щурів. Виявлений компенсаторний вплив помірної гіпобаричної гіпоксії як прекондиціовального чинника на фібринолітичні процеси в плазмі крові статевонезрілих самців щурів.**Вступ**

Екзогенна гіпоксія є одним із станів звичайного життя людини і, в той же час, фактором зростання рівня активних форм кисню (АФК) [6]. Для неї характерна наявність поліорганних, морфо-функціональних порушень, які формуються на системному рівні за участі нейро-ендокринної системи [4, 9] і прояви яких залежать від тривалості дії та тяжкості впливу гіпоксії, стану організму (вік, стать) та наявності впливу інших факторів зовнішнього середовища - температури, періоду доби, сезону року тощо [5]. При нормальному функціонуванні організму АФК залучаються до реалізації сигнальних механізмів, які забезпечують метаболічну відповідь на цей зовнішній фактор [3, 13]. В усіх випадках в остаточному підсумку відбувається зниження доставки кисню до тканин до рівня недостатнього для підтримки функцій, метаболізму і структури клітин [11]. Інтенсивність відповіді органів і тканин організму залежатиме від рівня гіпоксії й чутливості тканин до гіпоксії. Можливість розвитку перехресної адаптації за дії гіпоксії дало можливість застосовувати помірні гіпоксичні впливи з метою гіпоксичного прекондиціонування розвитку патологічних змін, викликаних іншими чинниками [3, 10]. У процесах реагування на різноманітні чинники середовища змінюється характер протеолітичної та фібринолітичної активності на системному рівні (у плазмі крові) [7, 8].

Залишаються не вивченими особливості реагування протеолітичної та фібринолітичної активності на системному рівні (у плазмі крові) на дію гіпобаричної гіпоксії та постійної темряви у статевонезрілих щурів.

Мета дослідження

Вивчити особливості фібринолітичного та протеолітичного процесів у плазмі крові статевонезрілих самців щурів за звичайних умов утримання та гіпоксичного прекондиціонування системною переривчастою гіпобаричною гіпоксією змін, зумовлених темнОВОЮ гіперфункцією епіфіза.

Матеріал і методи

Експерименти проведені на 28 статевонезрілих самцях білих лабораторних щурів із середньою масою тіла 0,052 кг. Зміни тривалості фотоперіоду моделювали шляхом утримання тварин за постійного цілодобового освітлення інтенсивністю 500 лк - модель підвищення мелатонін-продукувальної функції епіфіза (групи 2 і 4). Гіпобаричну гіпоксію створювали в проточній барокамері, шляхом розрідження повітря до величини, що відповідає висоті 4000 м над рівнем моря зі швидкістю "підйому" 0,4 км/хв [12]. За гіпоксичних умов тварин утримували протягом 14 діб по 2 годин щодня (групи 3, 4). Зміни фотоперіоду вводили на наступну добу після завершення гіпоксичного впливу, таким чином у групі 4 застосовувалося гіпоксичне прекондиціонування інтервальною гіпобаричною гіпоксією ефектів експериментальної моделі гіперфункції епіфіза. Контрольними були інтактні щурі (група 1), які перебували за умов природного освітлення та звичайного атмосферного тиску. Наступного дня після закінчення гіпоксичного впливу всіх тварин декапітували під легким ефірним наркозом, кров збирали та центрифугували, плазму використовували для біохімічного дослідження. Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові проводили за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна) [7]. Протеолітичну активність плазми крові визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу [1].

Матеріал і методи

Статистичну обробку результатів здійснювали за методом варіаційної статистики з викорис-

танням 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

У результаті експериментально стимульованої постійною темрявою функції епіфіза та гіпоксичного прекодиціонування ефектів такого стимулювання фібринолітична активність та процеси протеолізу в плазмі крові (на системному рівні) статевонезрілих самців щурів зазнали вірогідних змін.

Моделювання хронічної гіпобаричної гіпоксії за умов природного освітлення у статевонезрілих самців щурів призвело до перебудови характеру процесів протеолізу в цілому на системному рівні (у крові) (табл.1). Зокрема, лізис низькомолекулярних білків у крові зазнав тенденції до підвищення порівняно з контролем, лізис високо-

молекулярних білків зазнав дещо більш вираженої активації - на 17,5% порівняно з контролем, у той час як лізис колагену знизився на 16,8% порівняно з групою, що перебувала за умов нормоксії.

Застосування постійної темряви призвело до вірогідного зростання показників лізису високомолекулярних білків на 28,7%, тоді як лізис колагену знизився, порівняно з контролем, на 17,5%; лізис низькомолекулярних сполук навпаки зазнав тенденції до зростання. Імовірно такі зміни можуть бути пов'язані з вираженою активацією окиснювальної модифікації білків, яка, у першу чергу, призводить до пошкодження високомолекулярні білки, з наступним їх лізисом [6].

Застосування гіпоксичного прекодиціонування ефектів темної мелатонінпродукувальної гіперфункції епіфіза справило найбільш виражений вплив на протеолітичні процеси щодо колагену та високомолекулярних білків, одночасно з помір-

Таблиця 1

Вплив гіпоксичного прекодиціонування ефектів темної гіперфункції епіфіза на показники протеолізу в плазмі крові статевонезрілих самців щурів (M±m)

№ групи	Умови досліджу	Лізис низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/мл за годину	Лізис колагену, мкг азоколу/мл за годину	Лізис високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/мл за годину
1 Конт- роль	Природне освітлення, n=8	2,83±0,0282	0,274±0,0506	2,21±0,102
2	Постійна темрява, n=8	2,99±0,0514	0,226±0,0183	2,852±0,0606*
3	Гіпобарична гіпоксія, n=6	3,04±0,0831*	0,228±0,0224*	2,60±0,1209
4	Постійна темрява з гіпоксичним прекодиціонуванням, n=6	3,066±0,0560*	0,180±0,0130*	2,94±0,0648*

ними змінами лізису низькомолекулярних сполук. Так, порівняно із застосування гіпоксії на тлі природного освітлення лізис колагену в плазмі крові знизився на 12,8% при застосуванні гіпоксії в якості прекодиціувального чинника, однак необхідно зауважити, що лізис колагену знижувався за усіх застосованих дослідних впливах, з найбільш вираженим зниженням за гіпоксичного прекодиціонування. Показники лізису високомолекулярних білків залишаються незмінно вищими за контрольні за усіх застосованих дослідних впливів з максимумом за гіпоксичного прекодиціонування

змін, викликаних постійною темрявою. Зміни показників лізису низькомолекулярних білків значно менше виражені, що справляє враження більшої їх стійкості за дії різних природних чинників.

Фібринолітична активність плазми крові, зокрема сумарна (СФА) змінювалася залежно від режиму освітлення (табл.2). Виявлене зростання СФА плазми крові на 22,3% за умов гіпобаричної гіпоксії була зумовлена вірогідним підвищенням ензиматичного фібринолізу (на 32,8%) за одночасного зростання інтенсивності неферментативної фібринолітичної активності (НФА). Самос-

Таблиця 2

Вплив гіпоксичного прекондиціонування ефектів темної гіперфункції епіфіза на показники фібринолізу в плазмі крові статевонезрілих самців щурів ($M \pm m$)

№ групи	Умови досліджу	СФА, мкг азофібрину/ мл за годину	НФА, мкг азофібрину/ мл за годину	ФФА, мкг азофібрину/ мл за годину
1 Конт- роль	Природне освітлення, n=8	0,599±0,0223	0,299±0,0103	0,299±0,0135
2	Постійна темрява, n=8	0,785±0,0419*	0,375±0,0207*	0,411±0,0246*
3	Гіпобарична гіпоксія, n=6	0,736±0,0674*	0,338±0,0204*	0,398±0,0557*
4	Постійна темрява з гіпоксичним прекондиціонуванням, n=6	0,546±0,0148	0,256±0,0069	0,290±0,0101

Примітка до таблиць 1 і 2: * - вірогідно стосовно групи контролю – «природне освітлення, нормоксія» ($p < 0,05$)

тійно застосована постійна темрява справила на фібринолітичні процеси більш виражений стимулюючий ефект, ніж гіпоксичний вплив на тлі природного освітлення. Однак, цікавим є той факт, що за гіпоксичного прекондиціонування впливу постійної темряви зміни інтенсивності процесів фібринолізу у плазмі крові статевонезрілих самців щурів були менш вираженими, порівняно з іншими дослідними умовами і були лише тенденційно нижчими порівняно з контролем, що, імовірно, свідчить про компенсаторний вплив помірної гіпобаричної гіпоксії як прекондиціувального чинника на фібринолітичні процеси в крові статевонезрілих самців щурів.

Перспективи подальших досліджень

Потребують подальшого дослідження механізми участі процесів фібринолізу та протеолізу в їх взаємодії з процесами пероксидації ліпідів та білків та їх роль у забезпеченні реагування організму за прекондиціувальної дії системної гіпобаричної гіпоксії.

Висновки

1. За умов системної гіпобаричної гіпоксії процеси фібринолізу та протеолізу в крові статевонезрілих самців щурів зазнають вірогідних змін.

2. За усіх застосованих дослідних впливів показники лізису високомолекулярних білків залишаються незмінно вищими за контрольні. Показники лізису низькомолекулярних білків значно менш виражені, що справляє враження більшої їх стійкості за дії різних природних чинників.

3. За умов гіпоксичного прекондиціонування ефектів постійної темряви зміни інтенсивності процесів фібринолізу в плазмі крові статевонезрілих самців щурів були менш вираженими, порівняно з іншими дослідними умовами й наближались до контрольних, що, імовірно, свідчить про компенсаторний вплив помірної гіпобаричної гіпоксії як прекондиціувального чинника на фібринолітичні процеси у крові статевонезрілих самців щурів.

Література. 1. Веремеєнко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови - регуляторы активности протеолитических ферментов / К.Н. Веремеєнко // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. -К.: МОРИОН, 2000. - С. 21-53. 2. Вишневский А.А. Эндокринные и мессенджерные системы при адаптации к условиям высокогорья / А. А.Вишневский, Д. З. Закиров, В. М.Яковлев [и др.] // Пробл. эндокринологии.-2003.-Т.49, № 1.- С.53-56. 3. Горбань Е.Н. Влияние хронической гипоксической тренировки на урони стабильных метаболитов в крови, тканях сердца и аорты взрослых и старых крыс в отдаленные сроки после облучения / Е.Н. Горбань, Е.В. Подъяченко, Н.В. Топольникова // Пробл. старения и долголетия.- 2013.-Т.22, прилож. - С.21-22. 4. Заморський І.І. Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії / І.І.Заморський, В.П.Пішак, Г.І.Ходоровський// Ендокринологія.-2000.-Т.5, № 1.-С. 22-28. 5. Іванов С.В. Окисний стрес та гіпоксичні стани: погляд на проблему/ С.В.Іванов, С.А.Олійник, Я.Д.Репетуха, С.М.Футорний // Військ. медицина України.-2005.-Т.5, №1.- С.78-86. 6. Кольговер В.К. Свободнорадикальная теория старения и антиоксиданты: от химии свободных радикалов к теории надежности биологических систем / В.К. Кольговер / Современные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике: научн.-практ. конф. и школа, посвящ. 90-летию со дня рождения акад. В.В. Фролькиса: Мат. конф. (Киев, 26-27 мая 2014 года). - К., 2014. - С.78-80. 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.Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Нагибин В.С. Ферментативные механизмы апоптоза // Патолог. физиология и эксперим. терапия.-2005.-№3.-С.17-26. 9.Сазонтова Т.Г. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализаии в адаптации организма к изменению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.-2005.-Т.91, №6.-С.636-656. 10.Топольникова Н.В. Влияние интервальной гипоксической тренировки на показатели углеводного и липидного обменов у взрослых и старых крыс после однократного облучения / Н.В. Топольникова, Е.Н. Горбань, Е.В. Подъяченко // Современные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике: научн.-практ. конф. и школа, посвящ. 90-летию со дня рождения акад. В.В. Фролькиса: Мат. конф. (Киев, 26-27 мая 2014 года). - К., 2014. - С.85-86. 11.Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. / Ю.Л. Шевченко - СПб, ООО "ЭЛБИ", 2000. - 384 с. 12.Ясінська О.В. Особливості фотоперіодичних змін прооксидантних процесів, антиоксидантної системи та надниркових залоз за умов екзогенної гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.03 "Нормальна фізіологія" / О.В. Ясінська.-Вінниця, 2007.-24 с. 13.Groenendaal F. Selection of babies for intervention after birth asphyxia / F. Groenendaal, L.S. de Vries // Semin. Neonatale.-2000.-Vol.5, N1.- P.17-32. 14.Zayour Dany Endocrine changes in a rat model of chronic hypoxia mimicking cyanotic heart disease / Zayour Dany, Azar Sami T., Bitar Fadi F. // Endocr.Res.-2003.- 29, № 2. - С.191-200.

**ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ОСОБЕННОСТИ
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС
ОБУСЛОВЛЕННЫХ ТЕМНОВОЙ
ГИПЕРФУНКЦИЕЙ ЭПИФИЗА**

А.В. Кузнецова, С.И. Анохина

Резюме. Изучались особенности реагирования протео-

литической и фибринолитической активности на системном уровне (в плазме крови) под влиянием гипобарической гипоксии и постоянной темноты у неполовозрелых крыс. Обнаружено компенсаторное влияние умеренной гипобарической гипоксии как прекондиторного фактора на фибринолитические процессы в плазме крови неполовозрелых самцов крыс.

Ключевые слова: фибринолиз, протеолиз, гипобарическая гипоксия, гипоксическое прекондиторирование, эпифиз.

**EFFECT ON FEATURES HYPOXIC
PRECONDITIONING FIBRINOLYTIC AND
PROTEOLYTIC PROCESSES OF RAT PLASMA
CAUSED DARK HYPERFUNCTIONS EPIPHYSIS**

A.V. Kuznetsova, S.I. Anokhina

Abstract. Specific features responsiveness proteolytic and fibrinolytic activity at the system level (plasma) under the influence of hypobaric hypoxia and constant darkness in immature rats. The compensatory effect of moderate hypobaric hypoxia as a factor in the precondition fibrinolytic processes in the plasma of immature male rats was established.

Key words: fibrinolysis, proteolysis, hypobaric hypoxia, hypoxic precondition, epiphysis.

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

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №3 (53).-P.77-80.

Надійшла до редакції 15.08.2015

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© О.В. Кузнецова, С.И.Анохина, 2015