

АНАЛІЗ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ФІБРИНО- ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ГІПЕРТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ МЕЛАТОНІНУ

С.І. Анохіна

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

Ключові слова:

мелатонін,
гіпертиреоз,
плазмовий
фібриноліз,
протеоліз.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №2
(68). С.09-12.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.2.68.2019.229

E-mail: anohina.
svitlana@bsmu.edu.ua

Мета роботи - вивчити комбінований вплив L-тироксину та мелатоніну на механізми регуляції фібрино- та протеолітичних процесів у плазмі крові білих щурів.

Матеріал та методи. Експерименти проведені на самцях нелінійних білих щурів. Мелатонін вводили одноразово внутрішньоочеревинно. Гіпертиреоз викликали шляхом щоденного внутрішньошлункового введення щурам L-тироксину. Для визначення фібринолітичної та протеолітичної активності плазму крові інкубували 30 хв з азофібрином фірми "Simko Ltd" (Україна). Отримані результати статистично оброблені за методом варіаційної статистики з визначенням критерію t Стьюдента.

Результати та висновки. За умов уведення L-тироксину спостерігаємо ріст показників плазмового фібринолізу відносно контрольної групи тварин та пригнічення протеолітичної активності плазми крові. У гіпертиреоїдних тварин мелатонін сприяє зниженню інтенсивності протікання процесів плазмового фібринолізу та протеолізу.

Ключевые слова:

мелатонин,
гипертиреоз,
плазменный
фибринолиз,
протеолиз.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №2
(68). С.09-12.

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИБРИНО- И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ ГИПЕРТИРЕОИДНЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕЛАТОНИНА

С.И. Анохина

Цель работы - изучить комбинированное воздействие L-тироксина и мелатонина на механизмы регуляции фибрино- и протеолитических процессов в плазме крови белых крыс.

Материал и методы. Эксперименты проведены на самцах нелинейных белых крыс. Мелатонин вводили однократно внутрив брюшинно. Гипертиреоз вызвали путем ежедневного внутрив желудочного введения крысам L-тироксина. Для определения фибринолитической и протеолитической активности плазму крови инкубировали 30 мин с азофибрином фирмы "Simko Ltd" (Украина). Полученные результаты статистически обработаны методом вариационной статистики с определением критерия t Стьюдента.

Результаты и выводы. В условиях введения L-тироксина наблюдается рост показателей плазменного фибринолиза относительно контрольной группы животных и угнетение протеолитической активности плазмы крови. В гипертиреоидных животных мелатонин способствует снижению интенсивности протекания процессов плазменного фибринолиза и протеолиза.

Key words:

melatonin,
hyperthyroidism,
plasma
fibrinolysis,
proteolysis.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.18,
№2 (68). P.09-12.

DETERMINATION OF CHANGES OF INDICATORS OF FIBRINOLYTIC AND PROTEOLYTIC ACTIVITY OF BLOOD PLASMA OF HYPERTHYROID RATS UNDER MELATONIN INFLUENCE

S.I. Anokhina

The aim of the work is to study the combined effect of L-thyroxine and melatonin on the mechanisms regulating fibrin- and proteolytic processes in the blood plasma of white rats.

Material and methods. Experiments were performed on male non-linear white rats. Melatonin was administered once intraperitoneally. Hyperthyroidism was caused by daily intragastric administration of L-thyroxine to rats. To determine the fibrinolytic and proteolytic activity, blood plasma was incubated for 30 min with azofibrin from Simko Ltd (Ukraine). The results obtained are statistically processed by the method of variation statistics with the definition of Student's t test.

Results and conclusions. Under the conditions of L-thyroxine administration, an increase in plasma fibrinolysis indices is observed relative to the control group of

animals and the suppression of the proteolytic activity of the blood plasma. In hyperthyroid animals, melatonin helps to reduce the intensity of the processes of plasma fibrinolysis and proteolysis.

Вступ

Шишкоподібна залоза складається з пінеалоцитів, які являють собою модифіковані фоторецепторні клітини, та гліальних клітин і астроцитів. Мелатонін та інші індоли епіфіза синтезуються з триптофану. 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 [3, 4]. Відомо, що мелатонін діє на процеси обміну, регулює добові та сезонні біоритми, спричиняє антигонадотропний ефект, має антипроліферативні, протективні та протипухлинні властивості. Наявні деякі повідомлення про підвищення рівня мелатоніну у хворих на цироз печінки з хронічними нирковими та серцево-судинними захворюваннями [2, 3, 5, 6, 7]. Окрім того, відомо, що мелатонін є основним компонентом пейсмейкерної системи організму. Він бере 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 залежно від часу доби [1, 4, 12]. Зміни синтезу мелатоніну в шишкоподібній залозі швидко (через хвилини) впливають на його рівень у крові, що засвідчує про секрецію мелатоніну, головним чином, у кров [11].

Літературні повідомлення інформують, що характер впливу епіфізу на щитовидну залозу досліджено в різних експериментах: при епіфізектомії, за режиму постійного освітлення, у сліпих тварин, за умов уведення екстрактів епіфіза, блокади синтезу індолів тощо [9]. Встановлено, що мелатонін знижує чутливість тиреотрофів гіпофізу до стимулюючої дії тиреоліберину, а епіфізарні метоксиндоли впливають лише на початкову та кінцеві фази гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи [10]. Мелатонін здатний послабляти стимулюючий вплив ТТГ на секреторний процес щитовидної залози, причому його дія опосередкована за участю цАМФ-залежного механізму, а тиреоїдні гормони здатні впливати на інтенсивність плазмового і тканинного фібринолізу та викликати суттєві зміни в регуляції агрегатного стану крові [8, 10].

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 цієї патології, що може бути обумовлено циркадіанними коливаннями фібринолітичного потенціалу [1, 3, 6]. Відомо, що фібринолітичний потенціал крові регулюється інгібіторами та активаторами плазміногену. Серед останніх особливе значення належить урокіназі, яка інкретується нирками і збільшує інтенсивність фібринолізу [6]. Фотоперіодична залежність екскреторної, кислотовидільної та іонорегулюючої функцій нирок чітко доведена в роботах науковців школи, яку очолює академік В.П.Пішак. Виявлено

вплив мелатоніну на гомеостатичну діяльність нирок. Однак ефект комбінованого впливу цього індоламіну та мерказолілу на фібринолітичну та протеолітичну активність плазми вивчений недостатньо.

Мета роботи

З'ясувати комбінований вплив L-тироксину та мелатоніну на механізми регуляції фібрино- та протеолітичних процесів у плазмі крові білих щурів.

Матеріал та методи дослідження

Експерименти проведені на самцях нелінійних білих щурів масою тіла 0,12-0,14 кг. Мелатонін вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 6 мг/кг маси тіла, 7 тварин - перша група. Гіпертиреоз викликали шляхом щоденного внутрішньошлункового введення щурам L-тироксину в дозі 200 мкг/кг маси тіла протягом 14 діб, 8 тварин - друга група. Третя група 7 тварин - комбінований вплив L-тироксин-мелатонін. Контрольну групу сформували 11 умовно здорових щурів. Евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Кров стабілізували 3,8%-м розчином натрію цитрату. Для визначення фібринолітичної та протеолітичної активності плазму крові інкубували 30 хв з азофібрином фірми "Simko Ltd" (Україна) [6]. Отримані результати статистично оброблені за методом варіаційної статистики з визначенням критерію t Стьюдента.

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

Результати та їх обговорення

Під час аналізу зміни плазмового фібринолізу за введення мелатоніну (1-ша група тварин (табл.) встановлено більш ніж дворазове підвищення сумарної фібринолітичної активності за рахунок зростання як ферментативного - в 2,3 раза, так і неферментативного фібринолізу - в 2,4 раза. Лізис низькомолекулярних білків знижувався в 3,7 раза, високомолекулярних - на 32 % незначного підвищення колагенолізу.

Характеризуючи зміни плазмового фібринолізу гіпертиреоїдних тварин за умов уведення мелатоніну (3-тя група), відзначаємо підвищення сумарного лізису фібрину в 2,8 раза за рахунок зростання як неферментативної (в 3 рази), так і ферментативної (в 2,6 рази) фібринолітичної активності відносно показників контрольної групи. Відзначено зростання сумарного фібринолізу на 16 % , порівняно з показниками 1-ої групи, за рахунок підвищення інтенсивності неферментативної фібринолітичної активності на 32 % та незначного підвищення ферментативного лізису фібрину на 10 %. Проте порівняно з 2-ою групою інтенсивність сумарного лізису фібрину знижувалась на 23 % за рахунок пригнічення ензиматичного лізису фібрину в 1,3 раза.

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №2 (68)

Характеристика змін плазмового фібринолізу та протеолізу при введенні мелатоніну гіпотиреоїдним щурам (x+Sx)

Показники, які вивчалися	Контроль n=11	Мелатонін n =7 1 група	L-тироксин n =8 2 група	Мелатонін+ L-тироксин n =7 3 група
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /г тканини за год	3,13±0,28	0,85± 0,08 p ₁ <0,001	3,68±0,16 p ₁ <0,05	2,24±0,18 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /г тканини за год	2,08±0,06	1,41± 0,20 p ₁ <0,001	6,06±0,33 p ₁ <0,001	4,27±0,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,20±0,03	0,21±0,01 p ₁ <0,05	0,07±0,01 p ₁ <0,01	0,12±0,02 p ₁ <0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05
Сумарна фібринолітич активність, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,45±0,03	1,06±0,06 p ₁ <0,001	1,61±0,13 p ₁ <0,001	1,24±0,09 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05
Неферментативна фібринолітична актив- ність, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,24±0,01	0,56± 0,04 p ₁ <0,001	0,89±0,07 p ₁ <0,001	0,74±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Ферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /г тканини за год	0,21±0,02	0,50±0,04 p ₁ <0,001	0,72±0,06 p ₁ <0,001	0,55±0,03 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05

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

Показники неензиматичного лізису фібрину за даних умов мали тенденцію до зниження на 17 %.

Деградація низькомолекулярних білків знижувалась відносно контролю на 29 %, відносно показників 2-ої групи в 1,6 раза. Причому відносно показників 1-ої групи, навпаки, спостерігалось підвищення - в 2,6 раза. Інтенсивність лізису високомолекулярних білків підвищувалась відносно контролю в 2,1 раза, 1-шої групи - в 3 рази та знижувалась в 1,4 раза відносно показників 2-ої групи.

Спостерігалось зниження колагенолізу в 1,7 раза, порівнюючи з контролем, в 1,8 раза - з 1-ою групою, підвищувався в 1,7 раза відносно 2-ої групи.

Відомо, що розподіл екзогенного мелатоніну в організмі має особливості: найбільш високі концентрації цього гормону зареєстровані в органах шлунково-кишкового тракту, серці та плазмі крові [3, 4]. Окрім того, існує ритм чутливості до мелатоніну органів та систем [9], що може визначити особливості впливу останнього на показники фібринолізу, а це, на нашу думку, зумовлено комбінованим впливом гормону епіфіза - мелатоніну та тироксинової інтоксикації. За результатами нашого дослідження, у плазмі крові гіпертиреоїдних тварин інтенсивність ензиматичного лізису фібрину під впливом цього індоламіну падає, це чітко підтверджує наявність взаємозв'язку в системі епіфіз - щитоподібна залоза.

Висновки

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №2 (68)

За умов уведення L-тироксину спостерігається ріст показників плазмового фібринолізу відносно контрольної групи тварин та пригнічення протеолітичної активності плазми крові. У гіпертиреоїдних тварин мелатонін сприяє зниженню інтенсивності протікання процесів плазмового фібринолізу та протеолізу.

Перспективи подальших досліджень

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

Список літератури

- 1.Анохіна СІ. Зміни фібрино- та протеолітичної активності плазми крові гіпотиреоїдних щурів під впливом мелатоніну. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(4):7-9.
- 2.Антонюк-Щеглова ІА, Лабуець ІФ, Шатило ВБ. Коррекція мелатонином порушеної ендокринної функції вилочкової залози у людей пожилого віку. Проблеми старіння і довголіття. 2010;19(4):382-7.
- 3.Бондаренко ЛА, Мищенко ТВ. Динаміка змін ритму артеріального тиску при гіпопіннеалізмі. Патологічна фізіологія і експериментальна терапія. 2015;59(1):50-3. doi:https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015.01.50-53
- 4.Караценцев ЮІ, Казаков АВ, Кравчук НА, редактор. 100 вибраних лекцій по ендокринології. Харків: С.А.М.; 2015. Том 2, Вып. 2, Бондаренко ЛА. Мелатонин в жизни человека; с. 761-76.
- 5.Коршняк ВО. Роль мелатоніну в нейроендокринній регуляції нервової системи у хворих із наслідками закритих череп-

но-мозкових травм (огляд літератури). Міжнародний неврологічний журнал. 2016;4:108-13.

6. Кухарчук ОЛ. 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. Одеса; 1996. 33 с.

7. Міщенко ТВ, Гладких ОІ, Полтораки ВВ, Бондаренко ЛЮ. Гіпопінеалізм як чинник розвитку метаболічного синдрому. Ендокринологія. 2015;20(2):494-500.

8. Нурметова ІК. Функціональне значення гормонів щитоподібної залози в процесах адаптації. Досягнення біології та медицини. 2013;2:68-71.

9. Рапопорт СІ, редактор. Мелатонін: перспективи застосування в клініці. Москва: ІМА-ПРЕСС; 2012. 176 с.

10. Ром-Бугославская ЕС. Эпифиз и щитовидная железа. Вестник Академии медицинских наук СССР. 1985;8:88-93.

11. Agil A, Rosado I, Ruiz R, Figueroa A, Zen N, Fernández-Vázquez G. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. J Pineal Res. 2012;52(2):203-10. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x

12. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, Roberts NJ, Brzezinski A, Christopoulos GI, et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. BMC Med [Internet]. 2018[cited 2019 Apr 29];16(1):18. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-017-1000-8> doi: 10.1186/s12916-017-1000-8

References

1. Anokhina SI. Zminy fibryno- ta proteolitychnoi aktyvnosti plazmy krovi hipotyroidnykh schuriv pid vplyvom melatoninu [The effect of melatonin on the indicators of fibrinolytic and proteolytic activity of plasma hypothyroid white rats]. Clinical and Experimental Pathology. 2016;15(4):7-9. (in Ukrainian).

2. Antonyuk-Shcheglova IA, Labunets IF, Shatilo VB. Korrektsiya melatoninom narusheniya endokrinnoy funktsii vilochkovoy zhelezy u lyudey pozhilogo vozrasta [Correction of disorders of endocrine function of the thymus by melatonin in the apparently healthy elderly people]. Problemy stareniya i dolgoletiya. 2010;19(4):382-7. (in Russian).

3. Bondarenko LA, Mishchenko TV. Dinamika izmeneniya sutochnogo ritma arterial'nogo davleniya pri gipopinealizme [Dynamics of daily rhythm changes of arterial blood pressure in hypopinealism]. Pathological physiology and experimental therapy. 2015;59(1):50-3. doi: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2015>.

01.50-53 (in Russian).

4. Karatsentsev Yul, Kazakov AV, Kravchun NA, redaktor. 100 izbrannykh lektsiy po endokrinologii. Khar'kov: S.A.M.; 2015. Tom 2, Vyp. 2, Bondarenko LA. Melatonin v zhizni cheloveka [Melatonin in human life]; p. 761-76. (in Russian).

5. Korshniak VO. Rol' melatoninu v neuroendokrynnii rehuliyatsii nervovoi systemy u khvorykh iz naslidkamy zakrytykh cherepno-mozkovykh travm (ohliad literatury) [The role of melatonin in neuroendocrine regulation of the nervous system in patients with consequences of closed craniocerebral injuries (Literature Review)]. International neurological journal. 2016; 4:108-13. (in Ukrainian)

6. Kukharchuk OL. Patohenychna rol' ta metody korektsiyi intehratyvnykh porushen' hormonal'no-mesenzhnykh system rehulyatsiyi homeostazu natriyu pry patolohiyi nyrok: Avtoref. dys. ... d-ra med. nauk: [Pathogenetic role and methods of correction of integrative disorders of the hormonal-messenger systems of sodium homeostasis regulation in kidney pathology: Author's abstract. dis ... Dr. Honey Sciences] 14.03.05. Odessa; 1996. 33 s.

7. Mishchenko TV, Gladkih AI, Poltorak VV, Bondarenko LO. Hipopinealizm yak chynnyk rozvytku metabolichnoho syndromu [Hypopinealism as a factor of metabolic syndrome development]. Endocrinology. 2015;20(2):494-500. (in Ukrainian)

8. Nurmetova IK. Funktsionalne znachennia hormoniv shchytovidnoi zalozy v protsesakh adaptatsii [Functional importance of thyroid hormone in the adaptation process]. Dosyagnennia biologii ta meditsini. 2013;2:68-71. (in Ukrainian)

9. Rapoport SI, redaktor. Melatonin: perspektivy primeneniya v klinike [Melatonin: prospects for use in the clinic]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 176 p. (in Russian).

10. Rom-Bugoslavskaya ES. Epifiz i shchitovidnaya zheleza [Epiphysis and Thyroid]. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1985;8:88-93. (in Russian).

11. Agil A, Rosado I, Ruiz R, Figueroa A, Zen N, Fernández-Vázquez G. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. J Pineal Res. 2012;52(2):203-10. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x

12. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, Roberts NJ, Brzezinski A, Christopoulos GI, et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. BMC Med [Internet]. 2018[cited 2019 Apr 29];16(1):18. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-017-1000-8> doi: 10.1186/s12916-017-1000-8

Відомості про авторів:

Анохіна С.І. - к.мед.н., доцент кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна

Сведения об авторах:

Анохина С.И. - к.мед.н., доцент кафедры физиологии им. Я.Д.Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Information about authors:

Anokhina S.I. - candidate of Medical Sciences, Associate Professor J.D. Kirshenblat Department of physiology Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 23.03.2019

Рецензент – проф. Мислицький В.Ф.

© С.І. Анохіна, 2019