

# ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТКАНИН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ГІПОТИРЕОЇДНИХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ МЕЛАТОНІНУ

*С.І. Анохіна*

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

**Ключові слова:**  
мелатонін,  
гіпотиреоз,  
фібринолітична  
активність  
тканин, внутрішні  
органи.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія Т.18, №4  
(70). С.19-23.

DOI:10.24061/1727-  
4338.XVIII.4.70.2019.285

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

**Мета роботи** - провести порівняльний аналіз змін показників фібринолітичної активності тканин внутрішніх органів щурів під впливом мелатоніну за умов нормальної та пригніченої функції щитоподібної залози.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 30 самцях нелінійних білих щурів масою тіла 0,12-0,14 кг. Створено три експериментальні групи тварин (мелатонін, мерказоліл, мелатонін + мерказоліл) та контроль. Для визначення тканинного фібринолізу гомогенати органів інкубували 30 хв з азофібрином фірми "Simko Ltd" (Україна). Отримані результати статистично оброблені за методом варіаційної статистики з визначенням критерію *t* Стьюдента.

**Результати.** У проведених експериментальних дослідженнях на нелінійних самцях гіпотиреодних білих щурів встановлено, що в органах, де зосереджені професійні тканинні макрофаги (печінка, легені), мелатонін викликає пригнічення ферментативного фібринолізу, тоді як у тканині серця показники фібринолітичної активності під впливом цього індоламіну, навпаки, зростають, що можна пояснити або різною фазою біоритму зазначених органів, або різною їх тропністю до мелатоніну.

**Висновки.** Отже, мелатонін викликає підвищення інтенсивності ферментативного і неферментативного фібринолізу в тканині серця та легень відносно контрольної групи та групи гіпотиреодних тварин. Пригнічення лізису фібрину в тканині печінки порівняно з гіпотиреодними тваринами.

**Ключевые слова:**  
мелатонин,  
гипотиреоз,  
фибринолити-  
ческая актив-  
ность тканей,  
внутренние  
органы.

Клиническая и  
экспериментальная  
патология Т.18, №4  
(70). С.19-23.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТКАНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ГИПОТИРЕОИДНЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕЛАТОНИНА

*С.И. Анохина*

**Цель работы** - провести сравнительный анализ изменений показателей фибринолитической активности тканей внутренних органов крыс под влиянием мелатонина в условиях нормальной и подавленной функции щитовидной железы.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 30 самцах нелинейных белых крыс массой тела 0,12-0,14 кг. Созданы три экспериментальные группы животных (мелатонин, мерказолил, мелатонин + мерказолил) и контроль. Для определения тканевого фибринолиза гомогенаты органов инкубировали 30 мин с азофибрином фирмы "Simko Ltd" (Украина). Полученные результаты статистически обработаны методом вариационной статистики с определением критерия *t* Стьюдента.

**Результаты.** В проведенных экспериментальных исследованиях на нелинейных самцах гипотиреодных белых крыс установлено, что в органах, где сосредоточены специфические тканевые макрофаги (печень, легкие), мелатонин вызывает угнетение ферментативного фибринолиза, тогда как в ткани сердца показатели фибринолитической активности под влиянием этого индоламина, наоборот, растут, что можно объяснить либо разной фазой биоритма указанных органов или разной их тропностью к мелатонину.

**Выводы.** Таким образом, мелатонин вызывает повышение интенсивности ферментативного и неферментативного фибринолиза в ткани сердца и легких относительно контрольной группы и группы гипотиреодных животных. Угнетение лизиса фибрина в ткани печени по сравнению с гипотиреодными животными.

**Key words:**  
melatonin,  
hypothyroidism,  
fibrinolytic  
activity of tissues,  
internal organs.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF CHANGES IN INDICATORS OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF TISSUES OF INTERNAL ORGANS OF HYPOTHYROID RATS UNDER MELATONIN INFLUENCE

*S.I. Anokhina*

**The purpose of the work** to conduct a comparative analysis of changes in the indicators of fibrinolytic activity of tissues of the internal organs of rats under the influence of melatonin in conditions of normal and suppressed thyroid function.

**Material and methods.** The experiments were carried out on 30 males of non-linear white

*rats weighing 0.12-0.14 kg. Three experimental groups of animals were created (melatonin, mercazolyl, melatonin + mercazolyl) and control. To determine tissue fibrinolysis, organ homogenates were 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 t criterion.*

**Results.** *In experimental studies on non-linear males of hypothyroid white rats, it has been established that in organs, where specific tissue macrophages (liver, lungs) are concentrated, melatonin causes inhibition of enzymatic fibrinolysis, while in the heart tissue, fibrinolytic activity under the influence of this indolamine, on the contrary, increases, which can be explained either by a different phase of the biorhythm of these organs or their different tropism for melatonin.*

**Conclusions.** *Thus, melatonin causes an increase in the intensity of enzymatic and non-enzymatic fibrinolysis in the tissue of the heart and lungs relative to the control group and the group of hypothyroid animals, inhibition of fibrin lysis in liver tissue compared with hypothyroid animals.*

### Вступ

Відомо, що мелатонін - нейрогормон, що продукується у людини та інших хребетних епіфізом, а також клітинами дифузної ендокринної системи. Цей гормон відіграє роль регулятора багатьох фізіологічних функцій.

Літературні повідомлення засвідчують, що характер впливу епіфіза 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 [5]. Встановлено, що мелатонін знижує чутливість тиреотрофів гіпофіза до стимулюючої дії тиреолиберину, а епіфізарні метоксіндоли впливають лише на початкову та кінцеві фази гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи. Вночі концентрація мелатоніну в крові в 5-10 разів більша за його денний рівень [7]. Як залоза, епіфіз має дуже широкі інтегративні властивості через мелатонін, з одного боку, модулює нейроендокринні функції, а з іншого - є об'єктом керування різноманітними гормональними та гуморальними сигналами [3, 8, 9]. У літературі існують повідомлення про постійну секрецію мелатоніну в сліпих тварин [6]. Відомо, що розподіл екзогенного мелатоніну в організмі має особливості: найбільш високі концентрації цього гормону зареєстровані в органах шлунково-кишкового тракту, в серці та плазмі крові [1, 2]. Окрім того, кожен орган-мішень має свій ритм чутливості до мелатоніну, що може визначити особливості впливу останнього на гемостаз та фібриноліз.

Враховуючи перелічене, є доцільним з'ясувати поєднаний вплив екзогенного мелатоніну та пригніченої функції щитоподібної залози на показники фібринолітичної активності тканин внутрішніх органів (серце, печінка, легені).

### Мета роботи

Провести порівняльний аналіз змін показників фібринолітичної активності тканин внутрішніх органів щурів під впливом мелатоніну за умов нормальної та пригніченої функції щитоподібної залози.

### Матеріал і 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, 5 тварин - перша група. Гіпотиреоз викликали введенням мерказолілу в дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 10 діб, 8 тварин - друга група. Третя група 6 тварин - комбінований вплив мерказоліл - мелатонін. Контрольну групу утворили з 11 умовно здорових щурів. Евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Наважки внутрішніх органів (серце, легені, печінка) 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) [4].

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).

### Результати та їх обговорення

Характеризуючи зміни фібринолітичної активності у тканині серця щурів першої групи, відзначали зростання показників сумарної фібринолітичної активності на 34 % внаслідок підвищення ферментативного фібринолізу на 37 % та неензиматичного лізису фібрину на 31 % (табл. ) У третьої групи тварин спостерігалися такі зміни: значне зростання сумарного лізису фібрину (в 3,2 раза) відносно інтактних тварин, за рахунок підвищення показників як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу - в 3,2 і 3,1 раза відповідно; відносно показників першої групи сумарний фібриноліз підвищувався в 2,4 раза за зростанням ферментативного та неферментативного фібринолізу; відносно другої групи - відмічено менш значне підвищення сумарного лізису фібрину (на 29 %) за зростанням, у першу чергу, показників ферментативної фібринолітичної активності на 35%, неферментативної - на 24%.

Під час характеристики змін тканинного фібринолізу у печінці сумарна фібринолітична активність першої групи тварин знижувалася на 29 % за рахунок пригнічення ферментативного фібринолізу на 36 % та неферментативного на 22 %. У тварин третьої групи характеристика показників була такою: відносно конт-

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

**Порівняльна характеристика змін фібринолітичної активності у тканинах серця, печінки та легень щурів за умов уведення екзогенного мелатоніну на тлі нормальної та пригніченої функції щитоподібної залози**  
( $\bar{x} \pm Sx$ )

| Показники, що вивчалися   | Контроль<br>n=11 | Мелатонін<br>n=5<br>перша група     | Мерказоліл<br>n=8<br>друга група    | Мелатонін +<br>Мерказоліл<br>n=6<br>третя група                                       |
|---|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>серце</b>  |                  |                                     |                                     |   |
| Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год         | 8,56±0,47        | 11,47±0,62<br>p <sub>1</sub> <0,005 | 21,06±1,15<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 27,30±1,60<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,01  |
| Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год | 4,62±0,28        | 6,05±0,33<br>p <sub>1</sub> <0,01   | 11,51±0,59<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 14,38±0,80<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,01  |
| Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год   | 3,95±0,21        | 5,42±0,40<br>p <sub>1</sub> <0,005  | 9,56±0,57<br>p <sub>1</sub> <0,001  | 12,92±0,81<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,01<br>p <sub>3</sub> <0,01   |
| <b>печінка</b>  |                  |                                     |                                     |   |
| Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год         | 12,03±0,62       | 8,45±0,44<br>p <sub>1</sub> <0,005  | 19,71±1,31<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 15,25±0,28<br>p <sub>1</sub> <0,01<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,01   |
| Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год | 6,01±0,29        | 4,70±0,32<br>p <sub>1</sub> <0,05   | 10,77±0,67<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 8,24±0,27<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001  |
| Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год   | 5,95±0,36        | 3,81±0,18<br>p <sub>1</sub> <0,005  | 8,93±0,64<br>p <sub>1</sub> <0,001  | 6,01±0,32<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001                           |
| <b>легені</b>   |                  |                                     |                                     |   |
| Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год         | 9,56±0,28        | 9,63±0,66<br>p <sub>1</sub> <0,05   | 21,95±0,62<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 31,04±2,27<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год | 4,76±0,24        | 5,48±0,50<br>p <sub>1</sub> <0,05   | 11,92±0,28<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 16,19±1,15<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1г тканини за 1 год   | 4,75±0,10        | 4,15±0,20<br>p <sub>1</sub> <0,01   | 10,03±0,35<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 14,85±1,11<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> <0,001 |

Примітка: n - число спостережень; p<sub>1</sub> - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p<sub>2</sub> - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин першої групи; p<sub>3</sub> - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин другої групи

рольної групи сумарна фібринолітична активність підвищувалася на 26 % лише за зростанням неферментативної активності на 37 %, при цьому достовірних змін ензиматичного лізису фібрину не відзначалось. Проте порівняно з показниками першої групи значне підвищення сумарного фібринолізу в 1,8 раза, за рахунок підвищення ензиматичного лізису в 1,6 раза та неензиматичного в 1,8 раза; з показниками другої групи, сумарний фібриноліз знижувався на 23 %, в першу чергу, за рахунок ферментативного на 33 % та неферментативного - на 24 %.

У тканині легень першої групи тварин спостерігалось пригнічення показників ферментативного фібринолізу на 13 % за відсутності достовірних змін інтенсивності сумарного та неферментативного фібринолізу. У третьої групи тварин сумарний лізис фібрину зростав в 3,2 раза порівняно з контролем, причому ріст показників відзначався за рахунок, в першу чергу, неензиматичного лізису фібрину в 3,4 раза, а ензиматичного - в 3 раза. При порівнянні з показниками першої групи спостерігалось підвищення сумарного фібринолізу в 3,2 раза за зростанням неензиматичного в 3,6 раза та

ензиматичного - 3 рази. На відміну від показників фібринолітичної активності тканинного печінки (за даних умов), спостерігалось зростання сумарного фібринолізу на 41 %, неферментативного - на 35 %, ферментативного - в 1,5 рази, порівняно з показниками другої 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 [2]. Окрім того, існує ритм чутливості до мелатоніну органів та систем [6], що може визначити особливості впливу останнього на фібриноліз, що, на нашу думку, зумовлено комбінованим впливом гормону епіфіза - мелатоніну та пригніченням функції щитовидної залози при введенні мерказолілу. За результатами нашого дослідження, в тканині печінки, де зосередженні професійні тканинні макрофаги - клітини Купфера, мелатонін викликає пригнічення ферментативного фібринолізу, тоді як у тканині серця інтенсивність ензиматичного лізису фібрину під впливом цього індоламіну, навпаки, зростає, що можна пояснити або різною фазою біоритму зазначених органів, або різною їх тропністю до мелатоніну.

### Висновки

1. У тварин за умов уведення мерказолілу спостерігається зростання показників тканинного фібринолізу.

2. Мелатонін викликав підвищення показників фібринолітичної активності у тканині серця та легень, водночас пригнічував фібринолітичну активність у тканині печінки.

3. При комбінованому впливі мелатоніну та мерказолілу спостерігалися такі зміни: підвищення фібринолітичної активності у тканині серця та легень відносно контрольної групи та групи гіпотиреоїдних тварин. Також пригнічення фібринолізу в тканині печінки порівняно з гіпотиреоїдними тваринами.

### Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження у вибраному науковому напрямку.

### Список літератури:

1. Анохіна С.І. Аналіз змін показників фібрино- та протеолітичної активності плазми крові гіпертиреоїдних щурів під впливом мелатоніну. Клінічна та експериментальна патологія. 2019; 18(2):9-12. doi: 10.24061/1727- 4338.XVIII.2.68.2019.229
2. Антонюк-Щеглова ІА. Вплив мелатоніну на реологічні властивості крові в осіб похилого віку. Кровообіг та гемостаз. 2013;2:97-101.
3. Арушанян ЭБ. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75(5):44-9. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-5-44-49>
4. Кухарчук О.І. Патогенетична роль та методи корекції

інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок (експериментальне дослідження) [автореферет]. Одеса; 1996. 33 с.

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

6. Рапопорт СІ, редактор. Мелатонін: перспективи примінення в клініці. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 176 с.

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

8. 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

9. 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 Nov 21];16(1):18. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5798185/pdf/12916\\_2017\\_Article\\_1000.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5798185/pdf/12916_2017_Article_1000.pdf) doi: 10.1186/s12916-017-1000-8

### References:

1. Anokhina S.I. Analiz zmin pokaznykiv fibryno- ta proteolitychnoi aktyvnosti plazmy krovi hipertyreoidnykh schuriv pid vplyvom melatoninu [Determination of changes of indicators of fibrinolytic and proteolytic activity of blood plasma of hyperthyroid rats under melatonin influence]. Clinical & Experimental Pathology. 2019;18(2):9-12. doi: 10.24061/1727- 4338.XVIII.2.68.2019.229 (in Ukrainian)
2. Antonjuk-Shcheglova I.A. Vplyv melatoninu na reolohichni vlastyivosti krovi v osib pokhyloho viku [Influence of melatonin on blood rheological properties in elderly people]. Circulation & haemostasis. 2013;2:97-101. (in Ukrainian)
3. Arushanyan E.B. Ogranichenie oksitel'nogo stressa kak osnovnaja prichina universal'nyh zashhitnykh svojstv melatonina [Limitation of oxidative stress as the main factor of the universal protective properties of melatonin]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2012;75(5):44-9. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-5-44-49> (in Russian)
4. Kухарчук О.І. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок (експериментальне дослідження) [Pathogenetic role and methods of correction of integrative disorders of hormonal-messenger systems of regulation of sodium homeostasis in renal pathology (experimental study)] [автореферет]. Одеса; 1996. 33 с. (in Ukrainian)
5. Mishchenko T.V., Gladkih O.I., Poltorak V.V., Bondarenko L.O. Hipopinealizm yak chynnyk rozvytku metaboličnogo syndromu [Hypopinealism as a factor of metabolic syndrome development]. Endocrinology. 2015;20(2):494-500. (in Ukrainian)
6. Rapoport S.I., editor. Melatonin: perspectives for use in the clinic. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 176 p. (in Russian)
7. Rom-Bugoslavskaya E.S. Epifiz i shchitovidnaya zheleza [Epiphysis and Thyroid]. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1985;8:88-93. (in Russian)
8. 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
9. Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M., Roberts N.J., Brzezinski A., Christopoulos G.I., et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. BMC Med [Internet]. 2018[cited 2019 Nov 21];16(1):18. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5798185/pdf/12916\\_2017\\_Article\\_1000.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5798185/pdf/12916_2017_Article_1000.pdf) 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.

**Сведения об авторах:**

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

**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 17.10.2019*

*Рецензент – проф. М.К. Братенко*

*© С.І. Анохіна, 2019*

---