

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

АНОХІНА СВІТЛАНА ІВАНІВНА

УДК 616.61-06:616.127-005.8

РОЛЬ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА У РЕГУЛЯЦІЇ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ГІПО- ТА
ГІПЕРТИРЕОЇДНИХ СТАНАХ

14.03.04 — патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль, 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук **Горбань Євген Миколайович**, завідувач лабораторією радіобіології інституту геронтології АМН України.

Офіційні опоненти:

Доктор медичних наук, професор **Файфура Василь Васильович**, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського, МОЗ України завідувач кафедри патологічної фізіології.

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Гоженко Анатолій Іванович**, Одеський державний медичний університет, МОЗ України завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології

Провідна установа: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться 20 травня 2004 р. о 1400 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К.58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 19 квітня 2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я.Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Епіфіз – нейроендокринний орган, який має тісні зв'язки з гіпоталамусом та периферійними ендокринними залозами. Отримуючи від сітківки ока по нервових шляхах інформацію про освітлення оточуючого середовища, він відіграє важливу роль у регуляції біологічних ритмів організму (Анисимов В.Н., 1997). Відомо, що пінеальна залоза є продуцентом родини метоксиндолів, із яких N-ацетил-5-метокситриптамін (мелатонін) та 5-метокситриптамін володіють гормональними властивостями, що чітко доведено (Ром-Бугославская Е.С. и др., 1997). 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 (Арушанян Є.Б., Арушанян Л.Г., 1991). Фактично відомостей про функції епіфіза при різноманітних захворюваннях дуже мало. Наявні лише поодинокі повідомлення про підвищення рівня мелатоніну у хворих на цироз печінки (Iguchi H., Kato K.-I. et al., 1992) з хронічними нирковими та серцево-судинними захворюваннями (Toiuton Y., Fevre-Montange M., Proust J. et al., 1995). 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. Так, встановлено, що мелатонін інгібує викид адренкортикотропного гормону, змінюючи таким чином концентрацію кортизолу. Він здатний вільно проходити через усі тканинні бар'єри та клітинні мембрани (Печорина Е.А., 2001). Приймаючи до уваги той факт, що епіфіз – нейроендокринне утворення, яке сприяє трансформації сигналів зовнішнього середовища в гуморальні стимули і яке здатне регулювати функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу, значний інтерес становить дослідження впливу мелатоніну на щитоподібну залозу (Щербаков В.С., Ром-Бугославская Е.С., 1991).

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 (Заславская Р.М., 1994), що може бути обумовлено циркадіанними коливаннями фібринолітичного потенціалу (Бойчук Т.М., 1997). Відомо, що фібринолітичний потенціал крові регулюється інгібіторами та активаторами плазміногену. Серед останніх велике значення належить урокіназі, яка інкретується нирками і збільшує інтенсивність фібринолізу (Братчик А.М., 1993). Фотоперіодична залежність екскреторної, кислотовидільної та іонорегуючої функцій нирок чітко доведена в роботах науковців школи, яку очолює академік В.П.Пішак (Пішак В.П., 1993,2001). Виявлено вплив мелатоніну на гомеостатичну діяльність нирок (Пішак В.П., Кокощук Г.І., 1995).

Більшість фізіологічних процесів людського організму мають ритмічний перебіг. Порушення структури хроноритмів (десинхроноз) є показником патологічного стану організму. Особливо небезпечне порушення збалансованості

хроноритмів взаємозалежних або каскадних ферментативних реакцій, до яких належать процеси згортання крові (Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А., 1994). Серед факторів, що впливають на гемостаз, особливе місце займають тиреоїдні гормони, які здатні впливати не лише на функціональну активність тромбоцитів, але й регулювати інтенсивність плазмового і тканинного фібринолізу (Хомко О.Й., 1997; Філіпова Л.О., 2002).

Ураховуючи, що фібринолітична система тісно пов'язана за принципом зворотного зв'язку зі зсідальною системою крові (Бойчук Т.М., 1997), а також зважаючи на наявність функціонального взаємозв'язку в системі епіфіз-щитовидна залоза (Щербаков В.С., Ром-Бугославская Е.С., 1991), можна вважати доцільним і перспективним вивчення впливу мелатоніну на гемостаз та зміни тканинного і плазмового фібринолізу при гіпо- та гіпертиреоїдних станах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом фундаментальної пріоритетної роботи центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії (Чернівці) “Вивчити вікові особливості взаємозв'язку центральних і периферійних механізмів регуляції імунологічної реактивності та гемокоагуляційного потенціалу в нормі і при ендо- та екзогенних інтоксикаціях” (номер державної реєстрації 0199U004598), в якій дисертант безпосередньо вивчала стан згортальної, протизгортальної і фібринолітичної активності систем крові при гіпо- та гіпертиреозах у епіфізектомованих і сліпих тварин, та після введення мелатоніну, а також інтенсивність тканинного фібринолізу і протеолізу.

Мета роботи. З'ясувати вплив мелатоніну на систему регуляції агрегатного стану крові, інтенсивність тканинного фібринолізу і протеолізу при експериментальному гіпо- та гіпертиреозі для подальшої розробки патогенетично обгрунтованих хронотерапевтичних способів корекції порушень в системі регуляції агрегатного стану крові при гіпо- та гіперфункції щитоподібної залози.

Для досягнення мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

1. Вивчити стан згортальної, протизгортальної, фібринолітичної і протеолітичної систем крові при гіпо- та гіпертиреозі в епіфізектомованих тварин.
2. З'ясувати вплив мелатоніну на систему регуляції агрегатного стану крові при гіпо- та гіпертиреозі.
3. Встановити, як впливає мелатонін на стан тканинного фібринолізу і протеолізу за умов гіпо- та гіперфункції щитовидної залози.
4. Провести аналіз змін в системі регуляції агрегатного стану крові при гіпо- та гіпертиреозі в осліплених щурів.
5. Провести аналіз змін тканинного фібринолізу і протеолізу при гіпо- та гіпертиреоїдному станах в осліплених щурів.

Об'єкт дослідження: гемостаз, тканинний фібриноліз і протеоліз.

Предмет дослідження: залежність гемостазу і тканинного фібринолізу і протеолізу від функціонального стану епіфіза при гіпо- та гіпертиреозі.

Методи дослідження:

- моделювання недостатньої функції шишкоподібного тіла шляхом епіфізектомії;

- моделювання недостатньої функції щитоподібної залози шляхом уведення мерказолілу;

- моделювання гіперфункції щитоподібної залози шляхом уведення L-тироксину; активність гуморальних факторів вивчали за інтенсивністю протеолітичної деградації низько-, високомолекулярних білків і колагену; для визначення змін фібринолізу досліджували інтенсивність сумарного, неферментативного та ферментативного плазмового і тканинного лізису азофібрину; для вивчення змін в системі регуляції агрегатного стану крові досліджували показники тромбоеластографії (час реакції “r”, тромбоеластографічна константа тромбіну “K”, максимальна амплітуда “Am”, еластичність кров’яного згустку “E”, модуль пружності “Q”, константа специфічного згортання крові “t”, константа синерезису “S”, загальний час згортання крові “T”, вільний індекс коагуляції “Ct”, кутова константа “a”).

Наукова новизна дослідження. Дістала подальшого розвитку теорія участі епіфізу у регуляції активності щитоподібної залози. Уперше встановлено зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у гіпо- та гіпертиреоїдних епіфізектомованих щурів, показано виникнення гіперкоагуляційних змін за умов гіпотиреозу та пригнічення показників фібринолітичної і протеолітичної систем та гіпокоагуляції за умов гіпертиреозу, які супроводжуються активацією фібринолітичної і протеолітичної систем. Уперше вивчено епіфіззалежні механізми змін гемокоагуляційного потенціалу крові і тканинного фібринолізу при гіпо- та гіпертиреозах. За умов уведення мелатоніну вперше встановлено підвищення показників фібринолізу та протеолізу у гіпотиреоїдних щурів та гіперкоагуляційні зміни структурних характеристик кров’яного згустку. А в разі гіпертиреозу спостерігається зниження фібринолітичної та протеолітичної активності та збільшення показників тромбоеластографії. Уперше вивчено зміни показників гемокоагуляції при гіпо- та гіпертиреоїдних станах в осліплених щурів. Установлено, що при постійній продукції мелатоніну за умов гіпотиреозу інтенсивність плазмового і тканинного фібринолізу та протеолізу зростає. Закономірно знижувалися показники фібринолітичної та протеолітичної активності у гіпертиреоїдних тварин.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційного дослідження дозволяють науково обґрунтувати причинно-наслідковий зв’язок між процесами згортання крові, епіфізом та функціональним станом щитоподібної залози і є основою для клінічної розробки способів хронокорекції порушень в системі регуляції агрегатного стану крові при гіпо- та гіперфункції щитоподібної залози. Основні результати роботи впроваджені (акти впровадження) на кафедрах патологічної фізіології, фармакології та фармації, медичної хімії Буковинської державної медичної академії, на кафедрах патологічної фізіології Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського, Харківського державного медичного університету, в інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, в інституті геронтології АМН України, Львівському національному медичному університету ім. Данила Галицького на кафедрах патологічної фізіології та фармакології.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел. Самостійно проведено набір і обробку фактичного матеріалу, написані всі розділи дисертації. Висновки і практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, наведено отримані результати досліджень, здійснено огляд літератури за темою, проведено статистичну обробку даних, зроблено узагальнення та сформульовано висновки.

Апробація матеріалів дисертації. Основні наукові положення і висновки дисертації оприлюднені на II Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 1998); Міжнародному симпозіумі “Актуальні питання медичної допомоги населенню” (Чернівці, 2000); науковій конференції студентів і молодих учених Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця з міжнародною участю (Київ, 2001); VI з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, 2001); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Ліки-людині” (Харків, 2001); Міжнародній конференції “Проблеми здоров’я сем’ї” (Мармарис, Турція, 2001); науковій конференції “Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні” (Київ, 2001); науковій конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження Я.П.Склярова (Львів, 2001).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 5 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 9 - у матеріалах з’їздів, конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 170 сторінках і складається з вступу, шести розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел літератури, додатків. Основний зміст дисертації викладено на 130 сторінках комп’ютерного тексту, робота ілюстрована 50 таблицями. Список літератури включає 223 джерела, з них 108 – іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань проведено 16 серій експериментів. У роботі використано 235 самців білих щурів з масою тіла 0,14-0,16 кг. Всі експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводили із дотриманням Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Для вивчення впливу екзогенного мелатоніну на гемостаз проведена серія дослідів на тваринах, яким внутрішньоочеревинно вводили по 778 мкг мелатоніну на 1кг маси тіла в 0,5 мл розчинника 4 рази на добу протягом 5 діб, останнє з яких здійснювали за 2 год до евтаназії щурів. Моделювання гіпертиреозу проводили шляхом щоденного внутрішньошлункового введення щурам L-тироксину в дозі 200 мкг/кг маси тіла протягом 14 діб (Перепелюк М.Д., 1992). Гіпотиреоз викликали введенням мерказолілу в дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 10 діб (Бару В.О., Громова І.А., Коноваленко О.О., 1998). Епіфізектомію проводили під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) за методикою Y.Kitay, M.Altshule (1954) у

модифікації В.П.Пішака (1984).

Енуклеацію, або осліплення щурів проводили під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла). У кон'юнктивальний мішечок вводили 0,1% розчин дикаїну, після чого видаляли очне яблуко (Кучук О.П., 2001).

У всіх серіях досліджувалися тромбоеластографічні характеристики інтенсивності згортання крові і структурних параметрів кров'яного згустка на тромбоеластографі "АКГМ-01" (Росія). Кров забирали з черевної аорти силіконованим шприцом, стабілізували цитратом натрію (1:9), центрифугували при 3000 об/хв і відокремлювали плазму від формених елементів. З використанням реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна) визначали стан ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові. Принцип методу полягає в тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться у плазмі крові, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі при лізисі азофібрину в присутності е-амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу (Кухарчук О.Л., 1996). Подібним чином, але без використання плазміногену і е-амінокапронової кислоти, визначали протеолітичну активність плазми крові, використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис великомолекулярних білків), та азокол (лізис колагену) (Simko Ltd., Україна) (Веремеєнко К.Н., 2000).

Тканини внутрішніх органів (серце, нирки) одразу після декапітації щурів заморожували в рідкому азоті. Наважки тканин органів гомогенізували в 2,0 мл боратного буферу (рН 9.0) і надалі використовували в біохімічному аналізі. Протеолітичну активність 1%-них гомогенатів тканин внутрішніх органів визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу ("Simko Ltd", Україна).

Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фіб-ринолізу в тканинах внутрішніх органів проводили за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна): при інкубації азофібрину із стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться у тканинах, утворюється плазмін, а інтенсивність фібринолізу оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності е-амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз), або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу (Кухарчук О.Л., 1996). Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Ст'юдента за програмою "Bio-stat" на РС PENTIUM II (Гланц С., 1999).

Результати досліджень та їх обговорення.

У гіпотиреоїдних тварин виникають гіперкоагуляційні зміни системи згортання крові: скорочення загального часу згортання крові Т на 38% ($620,70 \pm 45,46$; $p < 0,001$), зменшення константи К у 3 рази ($152,00 \pm 8,00$; $p < 0,001$), константи S – на 44% ($510,00 \pm 18,28$; $p < 0,001$), підвищення Am на 22% ($34,33 \pm 1,35$;

$p < 0,001$), модуля пружності Q на 30% ($317,60 \pm 19,10$; $p < 0,001$). У гіпертиреодних тварин спостерігалися гіпокоагуляційні зміни структурних характеристик, а саме: зменшення A_m – на 43% ($15,33 \pm 0,99$; $p < 0,001$), констант E та Q в 2 рази ($18,24 \pm 1,41$; $p < 0,001$ та $109,70 \pm 8,49$; $p < 0,001$ відповідно), скорочення часу згортання крові T на 35% ($644,70 \pm 45,53$; $p < 0,001$).

За умов уведення мелатоніну (табл. 1) виникають гіпокоагуляційні зміни структурних характеристик кров'яного згустку: зменшення A_m в 2,5 рази ($10,80 \pm 0,73$; $p < 0,001$), констант Q та E в 3,1 рази ($72,99 \pm 5,45$; $p < 0,001$ та $12,14 \pm 0,91$; $p < 0,001$) з одночасним зменшенням часу згортання крові T в 3,7 рази ($272,20 \pm 31,72$; $p < 0,001$).

Таблиця 1

Тромбоеластографічні параметри згортання крові у гіпер- та гіпотиреодних щурів за умов уведення мелатоніну (Mm)

Показники, що вивчалися	Контроль n=11	Мелатонін n=5 1 група	L-тироксин n=7 2 група	Мелатонін+L-тироксин n=6 3 група	Мерказоліл n=8 4 група	Мелатонін+мерказоліл n=6 5 група
Швидкість утворення тромбіну t , с	84,22±7,45	88,80±7,20	154,70±10,38 $p_1 < 0,001$	94,00±10,85 $p_3 < 0,001$	102,30±3,28 $p_1 < 0,01$	95,89±2,51 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Тромбоеластографічна константа тромбіну K , с	468,20±66,74	Показник відсутній	показник відсутній	Показник відсутній	152,00±8,00 $p_1 < 0,001$	101,5±7,61 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Максимальна амплітуда A_m , мм	26,89±1,06	10,80±0,73 $p_1 < 0,001$	15,33±0,99 $p_1 < 0,001$	14,61±0,48 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	34,33±1,35 $p_1 < 0,001$	21,8±0,67 $p_1 < 0,005$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Еластичність кров'яного згустка E , од	37,21±1,96	12,14±0,91 $p_1 < 0,001$	18,24±1,41 $p_1 < 0,001$	17,10±0,29 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	52,81±3,18 $p_1 < 0,001$	35,40±1,21 $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Модуль пружності згустка крові Q , Н/м ²	223,80±11,81	72,99±5,45 $p_1 < 0,001$	109,70±2,49 $p_1 < 0,001$	102,88±1,75 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	317,60±19,10 $p_1 < 0,001$	214,00±7,21 $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Константа синерезису S , С	903,10±18,84	186,00±27,43 $p_1 < 0,001$	490,00±11,30 $p_1 < 0,001$	602,20±15,45 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	510,00±18,28 $p_1 < 0,001$	232,66±13,54 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Загальний час згортання крові T , с	994,40±19,96	272,20±31,72 $p_1 < 0,001$	644,70±15,53 $p_1 < 0,001$	692,20±11,89 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	620,70±45,46 $p_1 < 0,001$	300,80±10,09 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Збірний індекс	0,40±0,07	Показник відсутній	показник відсутній	показник відсутній	0,79±0,04 $p_1 < 0,001$	1,02±0,12 $p_1 < 0,001$

коагуляції Сі, од.						$p_4 < 0,001$
Константа специфічно го згортання крові t, с	$434,90 \pm 11,94$	Показник відсутній	показник відсутній	показник відсутній	$357,30 \pm 14,63$ $p_1 < 0,001$	$126,80 \pm 7,66$ $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

Примітки: n - число спостережень; p_1 - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_2 - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин першої групи; p_3 - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин другої групи; p_4 - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин першої групи.

У гіпотиреоїдних тварин за введення мелатоніну виникають структурні гіпокоагуляційні зміни, а саме пригнічення Am на 23% ($21,80 \pm 0,67$; $p_4 < 0,001$), підвищення індексу коагуляції Сі в 2,5 разу ($1,02 \pm 0,12$; $p < 0,001$), скорочення T в 3,3 разу ($300,80 \pm 10,09$; $p < 0,001$). У гіпотиреоїдних тварин виникають підвищення показників тканинного і плазмового фібринолізу: СФА зростала на 40% ($0,79 \pm 0,08$; $p_1 < 0,001$), НФА в 2 рази та ФФА на 33% ($0,48 \pm 0,04$; $p < 0,001$ та $0,31 \pm 0,04$; $p < 0,001$). У гіпертиреоїдних зростання показників тканинного і плазмового фібринолізу: СФА - в 3,6 разу ($1,61 \pm 0,13$; $p < 0,001$), ФФА - в 3,4 разу ($0,72 \pm 0,06$; $p < 0,001$) та показника НФА - в 3,7 разу ($0,89 \pm 0,07$; $p < 0,001$) і протеолізу ЛВБ в 3 рази ($6,06 \pm 0,33$; $p < 0,001$) відносно показників контрольної групи.

Мелатонін викликав підвищення показників плазмового фібринолізу СФА - в 2,3 разу ($1,06 \pm 0,06$; $p < 0,001$), ФФА - в 2,3 разу, НФА - в 2,4 разу ($0,50 \pm 0,04$; $p < 0,001$ та $0,56 \pm 0,04$; $p < 0,001$), а також сумарної фібринолітичної активності тканин серця на 34% ($11,47 \pm 0,62$; $p < 0,001$) при підвищенні ФФА на 37% ($5,42 \pm 0,40$; $p < 0,005$) та показників НФА на 31% ($6,05 \pm 0,33$; $p < 0,01$). Водночас він знижував фібринолітичну активність печінки (СФА - на 29%, ФФА - на 36%, та НФА - на 22%), селезінки (СФА - на 25%, ФФА - на 35% та НФА - на 16%), а кортикальної тканини нирок (СФА - в 2 рази на фоні пригнічення ФФА в 2,5 разу та НФА на 29%). Мелатонін підвищував показники тканинного протеолізу. В тканині серця ЛНБ та ЛК зростали в 1,6 разу ($24,29 \pm 1,63$; $p < 0,001$ та $13,65 \pm 1,00$; $p < 0,001$), ЛВБ - в 1,8 разу ($24,93 \pm 1,85$; $p < 0,001$). В тканині печінки ЛНБ зростав на 29% ($28,02 \pm 1,58$; $p < 0,005$). В тканині легень ЛНБ збільшився в 1,6 разу, ЛВБ - в 1,8 разу, ЛК - в 2,3 разу ($22,72 \pm 1,38$; $p < 0,001$ та $27,88 \pm 0,67$; $p < 0,001$; $16,22 \pm 0,65$; $p < 0,001$) відповідно. У кортикальній тканині нирок ЛНБ збільшився на 24% ($22,35 \pm 1,48$; $p < 0,001$), ЛВБ - в 1,5 разу ($28,22 \pm 1,06$; $p < 0,001$), ЛК - на 25% ($8,78 \pm 0,81$; $p < 0,05$). В тканині селезінки ЛВБ зріс в 1,6 разу ($15,81 \pm 1,01$; $p < 0,001$). Показники протеолітичної активності плазми крові знизилися: ЛНБ - в 3,7 разу та ЛВБ - на 32%.

За умов уведення гіпотиреоїдним тваринам мелатоніну виникали наступні зміни: підвищення фібринолітичної активності плазми крові відносно контрольної групи (СФА - в 3,6 разу ($1,63 \pm 0,13$; $p < 0,001$), ФФА - в 3,5 разу та НФА - в 3,7 разу ($0,74 \pm 0,07$; $p < 0,001$ та $0,89 \pm 0,07$; $p < 0,001$), та відносно гіпотиреоїдних щурів СФА -

в 2 рази ($0,79 \pm 0,08$; $1,63 \pm 0,13$; $p_2 < 0,01$) за рахунок підвищення НФА - в 1,8 разу та ФФА - в 2,4 разу ($0,48 \pm 0,04$; $0,89 \pm 0,07$; $p_1 < 0,001$ та $0,31 \pm 0,04$; $0,74 \pm 0,07$; $p_1 < 0,05$), зниження протеолітичної активності ЛНБ в 2,3 разу. Підвищення фібринолітичної та протеолітичної активності тканин серця (СФА - в 3,2 разу, ФФА - в 3,2 разу та НФА - в 3,1 разу, ЛНБ - в 3,8 разу, ЛВБ - в 4,4 разу, ЛК - в 2,5 разу) і легень (СФА - в 3,2 разу, НФА - в 3,4 разу, ФФА - в 3 рази, ЛНБ - в 3,8 разу, ЛВБ - в 2,8 разу, ЛК - в 1,8 разу), зниження фібринолітичної активності в тканинах печінки: СФА - на 23% ($15,25 \pm 0,28$; $p_2 < 0,01$), ФФА - на 33% ($6,01 \pm 0,32$; $p_2 < 0,001$); селезінки (СФА - на 33% ($12,59 \pm 0,93$; $p_2 < 0,001$), ФФА - на 36% ($5,38 \pm 0,52$; $p_2 < 0,001$), НФА на 30% ($7,21 \pm 0,76$; $p_2 < 0,05$), нирок СФА на 31% ($12,35 \pm 1,05$; $p_2 < 0,001$), ФФА - в 1,6 разу ($5,14 \pm 0,23$; $p_2 < 0,001$). За умов уведення гіпертиреїдним тваринам мелатоніну виникали зниження показників тканинного фібринолізу і протеолізу у тканині серця (СФА на 29%, НФА - на 31%, ЛНБ - в 1,4 разу, ЛВБ - на 26%), печінки (СФА - в 1,6 разу, ЛВБ - в 2,2,5 разу, ЛК - на 31%), легень (СФА на 24%, ФФА на 31 %, ЛНБ - в 2,1 разу, ЛВБ - в 1,8 разу). В кортикальній тканині нирок СФА на 30% за рахунок зниження ФФА в 1,7 разу, в тканині селезінки (СФА - в 1,9 разу, ЛНБ - в 1,9 разу, ЛВБ - в 1,6 разу).

Епіфізектомія викликає гіпокоагуляційні зміни структурних характеристик кров'яного згустка, про що свідчить зменшення A_m - в 1,5 разу ($26,89 \pm 1,06$; $17,31 \pm 0,25$; $p < 0,001$), константи E - в 1,7 разу ($37,21 \pm 1,96$; $20,84 \pm 0,72$; $p < 0,001$), скорочення загального часу згортання крові T - в 4,2 разу ($994,40 \pm 19,96$; $234,00 \pm 12,21$; $p < 0,001$).

За умов епіфізектомії виникають пригнічення інтенсивності тканинного і плазмового фібринолізу і протеолізу в порівнянні з показниками всіх досліджуваних груп тварин в плазмі крові: СФА - в 1,5 разу ($0,45 \pm 0,03$; $0,31 \pm 0,04$; $p < 0,001$), НФА - в 1,6 разу ($0,24 \pm 0,01$; $0,15 \pm 0,02$; $p < 0,001$), ЛНБ - в 1,8 разу ($3,13 \pm 0,28$; $1,75 \pm 0,15$; $p < 0,001$), ЛВБ - в 2 рази ($2,08 \pm 0,06$; $0,97 \pm 0,08$; $p < 0,001$), ЛК - в 1,7 разу ($0,20 \pm 0,03$; $0,12 \pm 0,02$; $p < 0,05$). У тканині серця (СФА - в 1,6 разу, НФА - в 1,7 разу, ЛВБ - в 1,5 разу, ЛК - в 1,6 разу), печінки (СФА - в 1,6 разу, ЛНБ - на 31%), нирок (СФА - в 1,9 разу, НФА - в 2 рази, ЛНБ - в 1,6 разу).

За умов уведення L-тироксину епіфізектомованим щурам виникали гіпокоагуляційні зміни в порівнянні з показниками всіх досліджуваних груп тварин, а саме: A_m в 2,6 разу ($10,18 \pm 2,13$; $p_2 < 0,001$) і константи E в 3,2 разу ($11,33 \pm 1,24$; $p < 0,001$).

За умов уведення L-тироксину епіфізектомованим щурам виникало підвищення фібринолітичної і протеолітичної активності плазми крові СФА в 9 разів, в порівнянні з епіфізектомованими тваринами ($0,31 \pm 0,04$; $3,01 \pm 0,17$; $p < 0,001$), при підвищенні НФА в 11 разів ($0,15 \pm 0,02$; $1,68 \pm 0,21$; $p_1 < 0,001$), ЛНБ - в 3,5 разу ($1,75 \pm 0,15$; $6,28 \pm 0,12$; $p_1 < 0,001$), ЛВБ - в 9 разів ($0,97 \pm 0,08$; $9,34 \pm 0,58$; $p_1 < 0,001$), ЛК в 2,3 разу ($0,12 \pm 0,02$; $0,28 \pm 0,07$; $p_1 < 0,001$), та тканин досліджуваних органів в порівнянні з показниками усіх досліджуваних груп: у тканині серця відносно епіфізектомованих тварин СФА підвищувалась у 10 разів, відносно гіпертиреїдних

– в 1,6 разу ($5,19 \pm 0,43$; $33,75 \pm 1,81$; $52,12 \pm 3,27$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$) відповідно. ЛНБ збільшувався в 5,3 разу відносно епіфізектомованих щурів, та в 1,6 разу – відносно гіпертиреоїдних ($12,78 \pm 0,71$; $42,06 \pm 1,94$; $68,20 \pm 2,12$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$) відповідно, ЛВБ зростав в 6,8 разу, ЛК в 4 разу – відносно епіфізектомованих щурів.

За умов уведення мерказолілу епіфізектомованим тваринам виникали гіперкоагуляційні зміни, про що свідчить підвищення показників Am на 22%; констант E - на 28%, Q - в 1,3 разу ($17,31 \pm 0,25$; $21,14 \pm 1,28$; $p < 0,001$; $20,84 \pm 0,72$; $26,80 \pm 4,41$; $p_1 < 0,01$; $123,92 \pm 6,88$; $161,20 \pm 8,72$; $p < 0,001$) - відповідно, проте показники тромбоеластографії були знижені відносно показників контрольної групи: Am на 22% ($26,89 \pm 1,06$; $p < 0,001$), E та Q - в 1,4 разу ($37,21 \pm 1,1,96$; $p < 0,001$ та $223,80 \pm 11,81$; $p < 0,001$) – відповідно, та гіпотиреоїдних щурів: Am - в 1,6 разу; E та Q - в 1,9 разу.

За умов уведення мерказолілу епіфізектомованим щурам спостерігалось пригнічення фібринолітичної і протеолітичної активності плазми крові в порівнянні з показниками всіх досліджуваних груп: СФА в 2 рази, за зниженням НФА в 2 рази, ФФА в 2,1 разу ($0,22 \pm 0,05$; $p < 0,001$; $0,12 \pm 0,02$; $p < 0,001$ та $0,10 \pm 0,03$; $p < 0,001$) відповідно. ЛНБ в 3,3 разу, ЛВБ в 2,9 разу, ЛК в 5 разів ($0,94 \pm 0,07$; $p < 0,001$; $0,70 \pm 0,02$; $p < 0,001$; $0,04 \pm 0,01$; $p < 0,001$) – відповідно. Зниження інтенсивності тканинного фібринолізу і протеолізу відносно гіпотиреоїдних тварин у тканині серця (СФА - в 1,5 разу, ЛНБ - в 2 рази), печінки (СФА - в 1,3 разу, ФФА - на 32%, ЛНБ - на 22%), нирок (СФА - в 1,4 разу, ЛК - на 29%), селезінки (СФА - на 22%, ФФА - на 27%, ЛНБ - на 25%, ЛК - на 31%).

У осліплених щурів виникають гіперкоагуляційні зміни, про що свідчать усі показники тромбоеластографії: збільшення Am - в 1,6 разу ($44,21 \pm 1,99$; $p < 0,001$), константи E - в 2,1 разу ($79,24 \pm 3,72$; $p < 0,001$), константи Q - в 2,1 разу ($476,53 \pm 19,48$; $p < 0,001$), та скорочення T - в 1,3 разу ($750,00 \pm 18,92$; $p < 0,001$). Підвищення показників фібринолітичної активності плазми крові: СФА на 31% ($0,59 \pm 0,03$; $p < 0,005$), ФФА на 31% ($0,23 \pm 0,01$; $p < 0,005$), та зниження показників протеолізу ЛНБ в 2,3 разу ($1,33 \pm 0,09$; $p < 0,001$), ЛВБ в 1,5 разу ($1,31 \pm 0,07$; $p < 0,001$). Інтенсивність тканинного фібринолізу зростала в усіх досліджуваних органах окрім тканини легень, в якій навпаки, відмічалось зниження показників фібринолізу СФА в 2,1 разу ($4,55 \pm 0,71$; $p < 0,001$) за зниженням НФА в 1,9 разу ($2,45 \pm 0,35$; $p < 0,001$), ФФА в 2,2 разу ($2,11 \pm 0,37$; $p < 0,001$). Водночас інтенсивність протеолітичної активності зростала: ЛНБ в 2,1 разу ($30,28 \pm 2,12$; $p < 0,001$), ЛВБ в 2,4 разу ($37,30 \pm 1,41$; $p < 0,001$), ЛК в 3,8 разу ($27,12 \pm 1,14$; $p < 0,001$).

За умов уведення L-тироксину осліпленим щурам виникають гіпокоагуляційні зміни відносно показників контрольної групи та осліплених щурів: зменшення Am в 1,4 разу ($18,47 \pm 0,34$; $p < 0,001$), константи E і Q в 1,6 разу ($22,65 \pm 0,72$; $p < 0,01$ та $136,23 \pm 3,94$; $p < 0,001$). Проте відносно показників гіпертиреоїдних тварин відмічається підвищення всіх тромбоеластографічних показників. За умов уведення мерказолілу осліпленим щурам виникають гіперкоагуляційні зміни: збільшення Am в 1,9 разу ($52,92 \pm 1,74$; $p < 0,001$), константи E в 3 рази ($112,40 \pm 6,98$; $p < 0,001$), константи Q в 2,7 разу ($675,94 \pm 21,39$; $p < 0,001$)

відносно всіх досліджуваних груп, про що свідчать показники тромбоеластографії.

За умов уведення L-тироксину осліпленим щурам встановлено зниження показників фібринолітичної активності в усіх досліджуваних органах відносно відповідних показників гіпертиреоїдних тварин. Зниження фібринолітичної активності в тканинах серця СФА - в 1,9 разу за рахунок зниження НФА в 1,9 разу та ФФА - в 1,8 разу ($15,48 \pm 0,69$; $p < 0,001$; $8,22 \pm 0,45$; $p_1 < 0,001$; $7,26 \pm 0,24$; $p_1 < 0,001$), відносно показників осліплених щурів, та підвищення їх у тканинах легень (СФА - в 2,8 разу, НФА - в 2,6 разу, ФФА - в 2,9 разу), нирок та плазмі крові при зростанні НФА - в 1,4 разу ($0,42 \pm 0,06$; $p_1 < 0,001$). Зниження протеолітичної активності відносно показників гіпертиреоїдних та осліплених тварин ЛНБ в 1,4 разу ($0,95 \pm 0,11$; $p_1 < 0,001$), ЛВБ в 1,5 разу ($0,87 \pm 0,09$; $p_1 < 0,001$), ЛК в 2,3 разу ($0,13 \pm 0,02$; $p_1 < 0,001$).

За умов уведення мерказолілу осліпленим щурам встановлено підвищення інтенсивності показників тканинного фібринолізу відносно показників усіх досліджуваних груп, у тканині серця СФА - в 3,8 разу ($33,06 \pm 0,21$; $p < 0,01$), НФА - в 3,7 разу ($17,48 \pm 0,11$; $p < 0,01$), ФФА - в 3,9 разу ($15,58 \pm 0,09$; $p < 0,001$). У тканині легень СФА - в 1,3 разу ($12,84 \pm 0,39$; $p < 0,001$), НФА - в 1,4 разу ($6,75 \pm 0,27$; $p < 0,001$). Протеолітична активність також зростала в усіх досліджуваних органах. Проте відмічали зниження показників протеолізу плазми крові ЛНБ - в 1,6 разу ($1,94 \pm 0,04$; $p < 0,001$).

ВИСНОВКИ

У роботі наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження гемостазу, фібринолізу, протеолізу і колагенолізу при моделюванні змін функціонального стану шишкоподібного тіла при гіпо- та гіпертиреоїдних станах та нове вирішення наукової задачі, яка полягала у з'ясуванні взаємозв'язків між тиреоїдними гормонами, мелатоніном, згортанням крові, плазмовим і тканинним лізисом фібрину, низько- і високомолекулярних білків та колагену.

1. Для експериментального гіпотиреозу характерна хронометрична і структурна гіперкоагуляція, інтенсифікація плазмового лізису високомолекулярних білків і зниження колагенолітичної активності плазми крові, що супроводжується тотальним підвищенням тканинного фібринолізу і протеолізу в серці, печінці, легенях, нирках і селезінці. За умов гіпертиреозу хронометрична гіперкоагуляція поєднується зі структурною гіпокоагуляцією, значним підвищенням фібринолітичної і протеолітичної активності крові і пригніченням плазмового колагенолізу та супроводжується надмірною інтенсифікацією тканинного лізису низько- та високомолекулярних білків і колагену.

2. Екзогенний мелатонін викликає хронометричну гіперкоагуляцію і структурну гіпокоагуляцію крові, активує ферментативний і неферментативний фібриноліз і пригнічує лізис у плазмі крові низько- і високомолекулярних білків. За дії мелатоніну в серці відбувається тотальна активація фібринолізу, протеолізу і колагенолізу, а в тканинах печінки, легень, нирок і селезінки пригнічення

ензиматичного лізису фібрину поєднується зі збільшенням інтенсивності протеолітичної деструкції низько-, високомолекулярних білків і колагену.

3. У сліпих тварин хроно- і структурна гіперкоагуляція супроводжується активацією ферментативного фібринолізу і пригніченням плазмового лізису низько- і високомолекулярних білків. Інтенсивність тканинного лізису фібрину в легенях знижується, ферментативний фібриноліз зростає в печінці і нирках, а неферментативна фібринолітична активність, протеоліз і колагеноліз - у всіх досліджуваних органах.

4. Епіфізектомія характеризується хронометричною гіперкоагуляцією і структурною гіпокоагуляцією, пригніченням неферментативної фібринолітичної активності крові і плазмового лізису низько-, високомолекулярних білків і колагену на тлі тотального зниження інтенсивності тканинного фібринолізу, протеолізу і колагенолізу.

5. Уведення мелатоніну гіпотиреоїдним щурам підсилює хронометричну гіперкоагуляцію, але послаблює структурні характеристики кров'яного згустку, викликає додаткову активацію неферментативного і ферментативного фібринолізу та пригнічення лізису низько- і високомолекулярних білків. У тканинах серця і легень зростає неферментативна і ферментативна фібринолітична активність, у печінці, нирках і селезінці, навпаки, мелатонін знижує інтенсивність фібринолізу. В усіх досліджуваних органах спостерігається додаткова активація протеолізу і колагенолізу. У гіпертиреоїдних щурів мелатонін сприяє нормалізації хронометричних і структурних характеристик згортання крові, а також знижує інтенсивність тканинного фібринолізу, протеолізу і колагенолізу.

6. Гіпотиреоз в осліплених тварин характеризується послабленням хронометричної гіперкоагуляції на тлі різкого підсилення структурної гіперкоагуляції, сталої інтенсивності фібринолізу, додаткового пригнічення лізису низько- і високомолекулярних білків та активації плазмового колагенолізу. У легенях відбувається зниження неферментативної і ферментативної фібринолітичної активності, у тканинах серця, печінки, нирок і селезінки - значна інтенсифікація фібринолізу, протеолізу і колагенолізу. Для гіпертиреозу в осліплених тварин характерним є зменшення хронометричних параметрів згортання крові, підвищення структурних характеристик кров'яного згустку, пригнічення плазмового лізису низько- і високомолекулярних білків при збільшенні колагенолітичної активності плазми крові. У серці відбувається зменшення інтенсивності протеолітичної деструкції низько- і високомолекулярних білків і активація колагенолізу, в легенях, печінці, нирках і селезінці - тотальне пригнічення фібрино-, протео- і колагенолітичної активності.

7. Гіпотиреоз в епіфізектомованих щурів поглиблює хронометричну гіпер- і структурну гіпокоагуляцію крові, але активує плазмовий фібриноліз, протеоліз і колагеноліз, викликаючи водночас різке зниження неферментативної і ферментативної фібринолітичної активності, а також лізису низько-, високомолекулярних білків і колагену в тканинах серця, легень, печінки, нирок і селезінки. Для гіпертиреозу в епіфізектомованих тварин також характерно підсилення хронометричної гіперкоагуляції і послаблення структурних якостей

кров'яного згустка, активація плазмового фібринолізу та протеолізу, але без змін колагенолітичної активності плазми крові і при тотальній інтенсифікації лізису фібрину, протеолітичної деструкції низько-, високомолекулярних білків і колагену в тканинах досліджуваних внутрішніх органів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для з'ясування механізмів ушкодження внутрішніх органів при гіпо- і гіперфункції щитоподібної залози, окрім хронометричних параметрів згортання крові, доцільно визначати структурні характеристики кров'яного згустка, а також досліджувати інтенсивність плазмового і тканинного лізису азофібрину, азоальбуміну і азоколу, що дозволить установити нові патогенетичні механізми порушення функціонального стану серця, печінки, легень, нирок.

Результати роботи свідчать про доцільність апробації методу хронотерапії подовженого темного періоду доби при інших патологіях.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Анохіна С.І., Бондаренко Ю.Б., Пішак В.П. Вплив мелатоніну на кислотовидільну функцію нирок // Бук.мед.вісник. – 2002. - Т.6, №1. –С.141-143. (Проведено аналіз літературних джерел, проведено набір фактичного матеріалу).

2. Анохіна С.І., Горбань Є.М. Вплив мелатоніну на гемостаз, плазмовий фібриноліз і фібринолітичну активність тканин внутрішніх органів білих щурів // Бук.мед.вісник. – 2002. - Т.6, №3-4. – С.117-120. (Проведено аналіз літературних джерел, здійснено розробку теоретичних і практичних положень роботи, проведено набір і обробку фактичного матеріалу та статистичну обробку даних, сформульовано висновки.)

3. Анохіна С.І. Характеристика змін коагуляційного потенціалу, фібринолітичної активності плазми крові та тканин внутрішніх органів в осліплених щурів // Бук.мед.вісник. – 2002. - Т.6, №4. –С.168-171.

4. Анохіна С.І., Тимофійчук І.Р. Вплив мелатоніну на тромбоеластографічні показники плазми крові в гіпертиреоїдних щурів // Бук.мед.вісник. – 2003. - Т.7, №1-2. –С.11-13. (Проведено аналіз літературних джерел, здійснено розробку теоретичних і практичних положень роботи, проведений набір і обробка фактичного матеріалу та статистична обробка даних, сформульовані висновки.)

5. Характеристика функції нирок і тканинного фібринолізу при експериментальному радіаційному нефриті / Довганюк Л.І., Доломатов С.І., Швець В.І., Анохіна С.І. Фізіологічний журнал. – 1998. – Т.44, №3. – С.337. (Особисто проведено аналіз літературних джерел).

6. Анохіна С.І. Експериментальні дослідження впливу мелатоніну на гемокоагуляцію //Українські медичні вісті. Матеріали VI з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства. – 2001. -Т. 4, число 1 (62). - С. 6.

7. Анохіна С.І. Докази участі мелатоніну у фотоперіодичному контролі активності системи регуляції агрегатного стану крові // Тези доповідей 2-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль:

«Укрмедкнига», 1998. – С.97.

8. Основи теоретичної підготовки лікарів щодо з'ясування механізмів І стадії синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові /Кухарчук О.Л., Швець В.І., Кузнецова О.В., Анохіна С.І. Збірник науково-методичних праць науково-методичної конференції “Практичне заняття у підготовці лікарів і провізорів”. – Київ, 2001. – С.3-6. (Проведено аналіз літературних джерел)

9. Изменения тканевого протеолиза и фибринолиза при экспериментальном моделировании патологических процессов / Кухарчук А.Л., Анохина С.И., Кузнецова А.В., Филипова Л.О., Чипко Т.М., Зальцман Н.К., Кухарчук А.А. Материалы V Международной научной конференции “Здоровье семьи – XXI век”. – Пермь, Мармарис, 2001. – С.192. (Особисто проведено аналіз літературних джерел, досліджено зміни тканинного фібринолізу та протеолізу при моделюванні гіпо- та гіпертиреοїдних станів та здійснено статистичну обробку отриманих даних).

10. Анохіна С.І. Вплив мелатоніну на тромбоеластографічні показники згортання крові // Матеріали наукової конференції фізіологів України, присвяченої 160-річчю Національного медичного університету, «Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні» – Київ, 2001. – С.46-47.

11. Анохіна С.І., Кухарчук О.Л. Вплив мелатоніну на інтенсивність тканинного фібринолізу у внутрішніх органах білих щурів // Матеріали науково-практичної конференції “Лекарства-человеку”. – Харків, 2001. – С.5-6. (Проведено аналіз літературних джерел, здійснено розробку теоретичних і практичних положень роботи, проведено набір і обробку фактичного матеріалу та статистичну обробку даних, сформульовано висновки.)

12. Анохіна С.І. Вплив епіфізектомії на стан плазмовео і тканинного фібринолізу у білих щурів // Тези 56 наукової конференції студентів і молодих вчених, Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця з міжнародною участю, присвяченої 160-річчю НМУ імені О.О.Богомольця. – Київ, 2001. - Ч. 2. - С.70-71.

13. Анохіна С.І. Вплив епіфізектомії на систему регуляції агрегатного стану крові у білих щурів //Архив клінічної та експериментальної медицини. Матеріали II конференції Українського товариства нейронаук, присвяченої 70-річчю кафедри фізіології Донецького державного медичного університету. – Донецьк, 2001.- С.122-123.

14. Анохіна С.І. Характеристика змін плазмовео і тканинного фібринолізу в осліплених щурів //Тези доповідей конференції, присвяченої з дня народження заслуженого діяча науки України професора Я.П.Склярова, «Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці». – Львів, 2001.- С.19.

АНОТАЦІЯ

Анохіна С.І. Роль шишкоподібного тіла у регуляції гемостазу при гіпо- і гіпертиреοїдних станах. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль,

2004 р.

У дисертації містяться дані щодо з'ясування впливу мелатоніну на систему регуляції агрегатного стану крові, інтенсивності тканинного фібринолізу і протеолізу при експериментальних гіпо- та гіпертиреозі для подальшої розробки патогенетично обґрунтованих хронотерапевтичних способів корекції порушень у системі гемостазу при гіпо- та гіперфункції щитоподібної залози. Встановлені зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у гіпо- та гіпертиреоїдних епіфізектомованих щурів, показано виникнення гіперкоагуляційних змін за умов гіпотиреозу та пригнічення показників фібринолітичної і протеолітичної систем, та гіпокоагуляції за умов гіпертиреозу, які супроводжуються активацією фібринолітичної і протеолітичної систем. За умов уведення мелатоніну встановлено підвищення показників фібринолізу та протеолізу у гіпотиреоїдних щурів та гіперкоагуляційні зміни структурних характеристик кров'яного згустку. А в разі гіпертиреозу змінюється зниження фібринолітичної та протеолітичної активності за збільшенням показників тромбоеластографії.

При вивченні зміни показників гемокоагуляції при гіпо- та гіпертиреоїдних станах у осліплених щурів. Установлено, що при постійній продукції мелатоніну за умов гіпотиреозу інтенсивність плазмового і тканинного фібринолізу та протеолізу зростає. Закономірно знижувались показники фібринолітичної та протеолітичної активності у гіпертиреоїдних тварин.

Ключові слова: мелатонін, епіфізектомія, гемокоагуляція, гіпотиреоз, гіпертиреоз, фібриноліз, протеоліз, осліплені щури.

АННОТАЦІЯ

Анохина С.И. Роль шишковидного тела в регуляции гемостаза при гипо- и гипертиреоидных состояниях. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я.Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2004 г.

Для патогенетического обоснования влияния основного индоламина эпифиза – мелатонина на систему регуляции агрегатного состояния крови при гипо- и гипертиреоидных состояниях щитовидной железы проведены методы исследования регуляции агрегатного состояния крови, экспериментальные и биохимические исследования. Были установлены изменения в системе регуляции агрегатного состояния крови у гипо- и гипертиреоидных эпифизэктомированных крыс. Эпифизэктомия вызывала гипокоагуляционные изменения структурных характеристик кровяного сгустка, из-за сокращения общего времени свертывания крови. При эпифизэктомии возникало угнетение интенсивности тканевого и плазменного фибринолиза и протеолиза в сравнении с показателями всех исследуемых групп животных. При условии введения L-тироксина эпифизэктомированым животным возникали гипокоагуляционные изменения в сравнении с показателями всех исследуемых групп животных. При условии введения мерказолила эпифизэктомированым животным возникали гиперкоагуляционные изменения, однако показатели

тромбоэластографии были снижены относительно показателей контрольной группы и гипотиреоидных животных. Были выявлены эпифиззависимые механизмы изменений гемокоагуляционного потенциала крови и тканевого фибринолиза при гипо- и гипертиреозах.

При введении мелатонина были установлены гипокоагуляционные изменения структурных характеристик кровяного сгустка которые сопровождались хронометрической гиперкоагуляцией, а именно резким уменьшением времени свёртывания крови. Кроме того установлено повышение показателей фибринолиза и протеолиза у гипотиреоидных животных и гипокоагуляционные изменения структурных характеристик кровяного сгустка. При введении L-тироксина изменяется снижение фибринолитической и протеолитической активности при увеличении показателей тромбоэластографии.

У энуклеированных животных повышение показателей фибринолитической активности плазмы крови сопровождалось угнетением протеолитической активности. Интенсивность тканевого фибринолиза повышалась во всех исследуемых органах, кроме легочной ткани, в которой было отмечено снижение этих показателей, однако интенсивность протеолитической активности повышалась во всех исследуемых органах на фоне гиперкоагуляционных изменений. При изучении изменений показателей гемокоагуляции при гипо- и гипертиреоидных состояниях ослепленных крыс было установлено, что постоянная секреция мелатонина при введении мерказолила приводит к повышению интенсивности показателей тканевого фибринолиза и протеолиза, однако наблюдалось снижение протеолитической активности плазмы крови. При этом отмечены гиперкоагуляционные изменения, о чём свидетельствуют все показатели тромбоэластографии. При введении L-тироксина энуклеированым животным отмечено угнетение фибринолитической и протеолитической активности в тканях исследуемых органов и плазмы крови. На фоне этих изменений возникала гипокоагуляция кровяного сгустка.

Ключевые слова: мелатонин, эпифизэктомия, гемокоагуляция, гипотиреоз, гипертиреоз, фибринолиз, протеолиз, ослепленные крысы.

SUMMARY

Anokhina S.I. The role of pineal gland in haemostasis regulation attached to hypo- and hyperthyreoid status. – Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of a Candidate of Medical Science in speciality 14.03.04. – Pathologic Physiology. I.Ya.Gorbachevsky Ternopil State Medical Academy of Ukraine's MHP – Ternopil, 2004.

Defend candidate's thesis which elucidate influence of melatonin into system blood regulation, intensivity of fibrinolytic and protheolitic of fissues in experimental hypo- and hyperthyreoid status for elaborate pathogenetic cronotherapevtical methods of treatment with haemostasis system violation onto hypo- and hyperfunction thyreoid gland.

Determine of changes into blood regulation system with hypo- and hyperthyreoid rats after epiphisectomy. It has been discovered hypercoagulation blood status into rats with hypothyreolytic activiti. Hyperthyreoid status cause hypocoagulation blood status

and intensification fibrinolytic and protheolytic system. In case application of melatonin has registered increasing fibrinolysis and protheolysis onto hypothyroid rats and hypercoagulation characteristic of blood condense. Hyperthyroid status considerably decreased fibrinolytic and proteolytic activity and registered decreasing data of thromboelastography.

In case of studying haemocoagulation with hypo- and hyperthyroid status after enucleation of eyes has been discovered that the permanent production of melatonin with hypothyreosis status fibrinolytic and protheolytic activity blood and tissues increased. Regulaity decreased data fibrinolytic and protheolytic activity into rats with hypothyreosis.

Key words: melatonin, epiphisectomy, haemocoagulation, hypothyreosis, hyperthyreosis, fibrinolysis, protheolysis, blinded rats.