

бом нарушених биоритмів в робочій частині часової організації системи, в якій первинно виник патологічний процес, і 2) значенням цього пошкодження для життєдіяльності організму. Якщо патологічний процес розвивається в регуляторній частині часової організації або в її частині, що сприймає сигнали регуляції, то в залежності від вираженості патології це може привести до крайньо тяжких пошкоджень часової організації системи. В результаті виникне або необоротне руйнування системи, або встановлення в ній нової часової організації, яка буде сприяти її збереженню тільки при наявності здатності до координації і узгодженню в часі функцій даної системи з функціями інших систем організму і з зовнішніми датчиками часу. В першому випадку існує велика ймовірність серйозних і, можливо, необоротних порушень загальної часової організації організму. Во другому ж випадку зміни в загальній часовій організації будуть мати або реактивний характер (до ліквідації патологічного вогнища), або бути стійкими, але вже в межах нових часових взаємовідносин між системами організації.

Формуючись в наше час наукове напрямлення "хронопатобіологія" ставить завдання роз'яснення умов і механізмів розвитку різних варіантів хронобіологічної дизрегуляції в організмі. Існуючі дані дозволяють сказати, що дизрегуляторні процеси в ньому різноманітні і можуть здійснюватися на

рівні як центральної, так і локальної регуляції. Важливе місце в них належить порушенням генетичної регуляції біологічних ритмів. Вивчення дизрегуляторної хронопатобіології дозволить краще зрозуміти патогенез і перебіг захворювань людини.

ДИЗРЕГУЛЯЦІЙНА ХРОНОПАТОБІОЛОГІЯ: ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ

Ю.О.Романов

Резюме. На основі даних літератури та багаторічних власних досліджень в галузі хронобіології викладені питання наукового напрямку, що формується - хронопатобіології. Розглянуті важливі закономірності механізмів часової організації, умови розвитку хронобіологічної дизрегуляції в організмі.

Ключові слова: дизрегуляторна хронопатобіологія, часова організація, біологічні ритми, десинхронізація.

DYSREGULATORY CHRONOPATHOBIOLOGY: A LOOK AHEAD

Yu.A.Romanov

Abstract. The issues of the forming research trend-chronopathobiology are expounded on the basis of bibliographical data and the authors' own long-term investigations in the field of chronopathobiology. The most important consistent patterns of the mechanisms of temporary organization, the conditions of the development of chronobiological dysregulation of the organism have been duly considered.

Key words: dysregulation chronopathobiology, temporary organization, biological rhythms, desynchronization.

Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Clin. and experim. pathol. 2004. - Vol.3, №2. P.271-272.

Надійшла до редакції 02.12.2003

УДК 612.46.017.2:612.46.018|612.826.33

Р.С.Булик,
В.П.Пішак,
Н.В.Черновська

Буковинська державна
медична академія, м.Чернівці

ЦИРКАДІАННА ОРГАНІЗАЦІЯ ІОНЕРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ ПРОСТАГЛАНДИНІВ НА ФОНІ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Ключові слова: шишкоподібне тіло,
хроноритм, нирки, простагландини.

Резюме. У роботі досліджені особливості хроноритмічних перебудов іонорегуляторної функції нирок у щурів за умов блокади синтезу простагландинів (ПГ) на фоні гіпофункції шишкоподібного тіла (ШТ). Встановлено, що ПГ є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів механізми ниркового транспорту іонів натрію, а їх блокада на фоні гіпофункції ШТ викликає суттєві перебудови архітектури ритмів показників іонорегуляторної функції нирок, що призводить до десинхронізації ниркових функцій.

© Р.С.Булик, В.П.Пішак, Н.В.Черновська, 2004

Вступ

У нирках продукуються гормони і гормоноподібні речовини, які впливають на перерозподіл рідини в організмі, судинний тонус, а також на інтенсивність екскреції електролітів [5, 8, 12]. Зокрема такими властивостями володіють місцеві біорегулятори ліпідної природи – простагландини (ПГ). Маючи широкий спектр дії, вказані автокоїди відіграють роль як модуляторів, так і регуляторів окремих фізіологічних і біохімічних реакцій [4, 7, 13]. Водночас основні ниркові процеси підпорядковані чіткій циркадіанній періодичності і знаходяться під контролем багатьох екстраренальних гормональних впливів, серед яких важливу роль відіграє ключовий індол шишкоподібного тіла (ШТ) – мелатонін [3, 9, 14]. Разом з тим, літературні дані щодо механізмів біоритмічної регуляції ниркових функцій мають фрагментарний характер [4, 6, 10, 11]. Відсутні дані стосовно впливу ПГ на структуру хроноритмів функції нирок, а також взаємодії гормонів ШТ та ПГ.

Мета дослідження

Вивчити особливості хроноритмічних перебудов механізмів ниркового транспорту іонів натрію у тварин, яким проводилася блокада синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ.

Матеріал і методи

Експерименти проводили на 126 статевозрілих самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Щурів поділяли на контрольну та дві дослідні групи. Контрольну групу склали щури (n=42), яких утримували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т). У першій групі дослідних тварин моделювали гіпофункцію ШТ шляхом утримання тварин (n=42) за умов постійного освітлення (24.00С:00Т) інтенсивністю 500 Лк впродовж 7 діб. У другій дослідній групі (n=42) блокували синтез ПГ на фоні гіпофункції ШТ. Цих тварин утримували за умов постійного освітлення (24.00С:00Т) впродовж 7 діб, а починаючи з 5 доби внутрішньошлунково вводили розчин індометацину в дозі 5,0 мг/кг маси тіла впродовж 3 діб. На 8-му добу експерименту з 4-годинним інтервалом кожній групі тварин за 2 год до евтаназії проводили внутрішньошлункове водне навантаження підігрітою до кімнатної температури чистою питною водою в об'ємі 5% від маси тіла тварин. Сечу збирали протягом 2 год. По закінченні цього етапу досліді під легкою ефірною анестезією здійснювали декапітацію щурів. У момент декапітації тварин збирали кров в охолоджені центрифужні про-

бірки з гепарином, який використовувався як стабілізатор-антикоагулянт. Кров центрифугували 20 хв при 3000 об/хв, відбирали плазму для визначення вмісту електролітів, креатиніну.

Діагностика десинхронізації ґрунтувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму [1]. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини ґрупували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом косинор-аналізу пересічні для кожної групи хронограм мезору, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акрофази та батифазою) [2].

Обговорення результатів дослідження

В інтактних тварин функції нирок підпорядковані чіткій циркадіанній організації. Навколдобові ритми показників функцій нирок є свідченням взаємоузгодженої впорядкованості ренальних процесів.

Блокада синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ призвела до суттєвих змін іонорегулювальної функції нирок (табл.). Порушення механізмів ниркового транспорту іонів натрію спричинило різке підвищення екскреції даного катіона впродовж періоду спостережень. Хроноритм набував інверсного характеру відносно контрольних хронограм з акрофазою о 12.00 год і батифазою о 20.00 год (рис. 1). Середньодобовий рівень ритму в 5 разів перевищував показники інтактних тварин, а амплітуда ритму не змінювалася. Симетричних змін зазнавала структура ритму концентрації іонів натрію в сечі. При цьому спостерігали зміщення акрофази з 8.00 на 24.00 год порівняно з контролем. Незважаючи на підвищений рівень катіону в плазмі крові о 12.00, 20.00 та 24.00 год мезор ритму вірогідно не відрізнявся від контрольних показників (табл.).

Підтримання рівня вмісту катіона в плазмі крові уможлиблювалося зниженням як абсолютної, так і відносної реабсорбції іонів натрію. І саме за умов блокади синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ відмічали суттєве зниження рівня вказаних параметрів. Структури ритмів мали симетричний характер, акрофази ритмів припадали на 16.00 год, амплітуди вірогідно відрізнялися від величин інтактних тварин.

Впродовж усього періоду спостережень архітектура ритму натрій/калієвого коефіцієнту суттєво не відрізнялася від контрольних хронограм. Мезор ритму становив $0,07 \pm 0,02$ од, а його амплітуда не зазнавала змін щодо контролю. Середньодобовий рівень ритму був значно вищим, ніж у контролі та тварин, які знаходились за умов постійного освітлення. Це дає можливість ствер-

Таблиця

Вплив індометацинової блокади синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ на мезор і амплітуду ритмів ниркового транспорту іонів натрію у білих щурів

Показники	Інтактні тварини (n=42)		Гіпофункція ШТ (n=42)		Індометацинова блокада синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ (n=42)	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,50 ± 0,04	21,2±3,9	2,04 ± 0,16 p<0,001	20,4±2,6	3,56±0,28 p ₁ <0,001	19,5±4,8
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	126,37±1,89	4,1 ± 0,8	133,14±3,15	7,2 ± 0,6 p<0,01	127,71 ± 0,56	1,2±0,3 p ₁ <0,01
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	59,98±7,49	29,4±4,1	51,85 ± 4,58	22,0 ± 1,8	28,71±2,78 p ₁ <0,001	25,7±6,5
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	11,75±0,21	4,6 ± 1,0	15,87±0,43 p<0,001	11,4±1,9	11,34±0,15	3,3±0,7
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,88±0,06	17,7±3,6	1,25 ± 0,16 p<0,05	32,1±3,3 p<0,05	1,39±0,10 p ₁ <0,001	19,2±5,6

Примітка. n – кількість тварин; p – коефіцієнт вірогідності змін між показниками в тварин, які знаходилися за умов гіпофункції ШТ та інтактних тварин; p₁ – коефіцієнт вірогідності змін між показниками в тварин, які перебували за умов індометацинової блокади синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ та інтактних тварин.

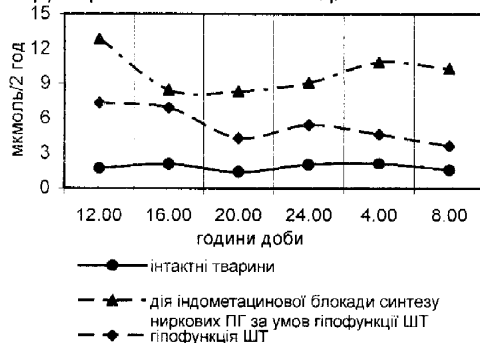


Рис. 1. Хроноритми екскреції іонів натрію в сечі за умов індометацинової блокади синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ та щурів з гіпофункцією органа без введення індометацину

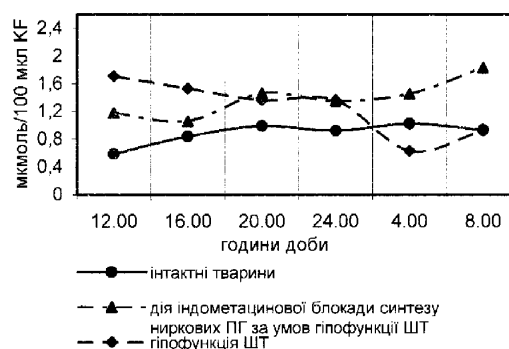


Рис. 2. Хроноритми дистального транспорту іонів натрію в сечі за умов індометацинової блокади синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ та щурів з гіпофункцією органа без введення індометацину

дживати, що ефекти мелатоніну стимулюють підвищення натрій/калієвого коефіцієнту.

Індометацинова блокада синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ призводила до значного підвищення середньодобового рівня ритму кліренсу іонів натрію порівняно з інтактними тваринами. Мезор ритму кліренсу безнатрієвої води, навпаки був зниженим щодо показників контролю і тварин, які перебували за умов гіпофункції ШТ. Потрібно відмітити, що поєднання ефектів індометацинової блокади синтезу ПГ і гіпофункції ШТ проявляло аддитивну дію.

Причиною високого рівня натрійурезу було зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Акрофаза ритму припадала на 24.00 год, мінімальні значення показника реєстрували о 8.00 год. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату середньодобовий рівень становив $11,34 \pm 0,15$ мкмоль/100 мкл КФ і був нижчим порівняно з контролем та групою тварин, які перебували за умов постійного освітлення. Гіпофункція ШТ у період з 12.00 до 20.00 год призводила до поступового зниження рівня показника, а введення індометацину на фоні гіпофункції еліфіза нівелювало цей ефект (рис. 2). Мезор ритму, навпаки, зростав порівняно з іншими групами порівняння (табл.), що є підтвердженням аддитивного ефекту індометацинової блокади і гіпофункції ШТ.

Висновки

1. Проведені експерименти дозволяють встановити, що ПГ є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів іонорегулювальної функції нирок.

2. За умов індометацинової блокади синтезу ПГ на фоні гіпофункції ШТ патологічні зрушення іонорегулювальної функції нирок більш виражені, ніж на фізіологічній функції ШТ.

Подальші перспективи досліджень

Наведені факти вказують на те, що призначення шестеродних протизапальних препаратів потрібно проводити з урахуванням циркадіанних ритмів функцій нирок та вікових особливостей, оскільки з віком відбувається інволюція ШТ, його склерозування та гальмуються процеси секреції гормонів органа. Аналіз змін хроноритмів та їх неузгодженість допомагає більш глибоко зрозуміти механізми виникнення і розвитку патологічних процесів, покращити діагностику та профілактику захворювань нирок.

Література. 1. *Емельянов И.П.* Структура биологических ритмов в процессе адаптации. -Новосибирск: Наука, 1986.-182 с. 2. *Карп В.И.* Требования к математическому анализу данных хронобиологических исследований // Матер. Всесоюз. конф. "Проблемы хронобиологии, хрононаследия, хронофармакологии и хрономедицины". -Т. I. - Уфа, 1985.-С. 35-36. 3. *Комаров Ф.И., Рапопорт С.И.* Хронобиология и хрономедицина. -М.:Грида-Х, 2000.-488 с. 4. *Парнова Р.Г.* Молекулярные механизмы действия простагландина E₂ в регуляции осмотической проницаемости /Биол. мембраны.-1999.-Т.16. №2.- С. 230-241. 5. *Пишак В.П.* Шишковидное тело і біохімічні основи адаптації.-Чернівці: Медакадемія, 2003.-152 с. 6. *Рябов С.И., Наточин Ю.В.* Функциональная нефрология.-СПб.: Лань, 1997.-304 с. 7. *Agnol G.C., Borgatti R., Cacciarri M. et al.* Renal prostanooids: Physiological relevance in healthy salt-depleted women // Clin. Physiol.-1999.-P.22-31. 8. *Aoki H., Ozeki Y., Yamada N.* Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome // Chronobiol. Int.-2001.-№2.-P.263-271. 9. *Forsling M.L., Wheeler M.J., Williams A.J.* The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man // Clin. Endocrinol.-1999.-№5.-P.637-642. 10. *Gonzalez J.D., Linares M.T., Nava E. et al.* Role of nitric oxide and prostaglandins in the long-term control of renal function // Hypertension.-1998.-№1.-P.133-138. 11. *Krier J.D., Romero J.C.* Systemic inhibition of nitric oxide and prostaglandins in volume-induced natriuresis and hypertension // Amer. J. Physiol.-1998.-№1.-P.175-180. 12. *Lisconi P., Rovelli F., Brivio F. et al.* Circadian secretions

of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans // Nat. Immun.-1998.- №1.-P.1-5. 13. *Masick J.M., Levin R.M., Hass M.A.* The effect of partial outlet obstruction on prostaglandin generation in the rabbit urinary bladder// Elsevier USA.-2001.-№3.-P.211-219. 14. *Masson P.M., Bianchi L., Pevet P.* Circadian photic regulation of melatonin receptor density in rat suprachiasmatic nuclei: Comparison with light induction of fos-related protein // J. Neurosci. Res.-1996.-№5.-P.632-637.

ЦИРКАДИАНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ БЛОКАДЕ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА ФОНЕ ГИПОФУНКЦИИ ПИШКОВИДНОГО ТЕЛА

Р.Е.Булык, В.П.Пишак, Н.В.Черновская

Резюме. В работе исследованы особенности хроноритмических перестроек ионорегулирующей функции почек у крыс в условиях блокады синтеза простагландинов (ПГ) на фоне гиподисфункции шишковидного тела (ШТ). Установлено, что ПГ являются важным аутокоидным фактором регуляции хроноритмов механизмов почечного транспорта ионов натрия, а их блокада на фоне гиподисфункции ШТ вызывает существенные перестройки архитектоники ритмов показателей ионорегулирующей функции почек, что приводит к десинхронизации почечных функций.

Ключевые слова: шишковидное тело, хроноритм, почки, простагландины.

CIRCADIAN ORGANIZATION OF THE IONOREGULATING FUNCTION OF KIDNEYS AT BLOCKAGE OF SYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS ON THE PINEAL GLAND HYPOFUNCTION BACKGROUND

R. Ye. Bulyk, V. P. Pishak, N. V. Chernovskaya

Abstract. In the research-work the features of chronorhythmic rearrangements of the ionoregulating function of rat kidneys under condition of prostaglandin's synthesis blockage on the background of pineal gland hypofunction was investigated. It's shown, that prostaglandins are the major autocooid factor of the chronorhythm regulation of the renal processes of the sodium ions transport, and their blockage on the background of pineal gland hypofunction invokes essential rearrangements of rhythms architectonic of the parameters of ionoregulative kidney function, that results kidney function desynchronization.

Key words: pineal gland, chronorhythm, kidneys, prostaglandins.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2004.- Vol.3, №2.- P. 272-275.

Надійшла до редакції 2004