

В.М.Гуралюк

ВПЛИВ ФОТОПЕРІОДУ НА ЦИРКАДІАННІ РИТМИ СЕКРЕЦІЇ КОРТИКОСТЕРОНУ В СТРЕСОВАНИХ ЩУРІВ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У досліджах на нелінійних щурах-самцях вивчали вплив 1-годинного іммобілізаційного стресу та постійного освітлення на циркадіанні зміни рівня кортикостерону в плазмі крові щурів. Встановлено, що дія стресу викликає підвищення рівня кортикостерону в

крові зі збереженням його ритму секреції. Перебування тварин при постійному освітленні призводить до інверсії та зниження амплітуди ритму.

Ключові слова: фотоперіод, циркадіанні ритми, кортикостерон, епіфіз мозку.

Вступ. В основі фотоперіодичної регуляції фізіологічних процесів у ссавців лежить властивість ритмічної організації функцій. Інформація про зміну світлової та темної фаз доби надходить до супрахізматичних ядер гіпоталамуса, які є компонентом гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Ця система є центральною віссю в регуляції та підтриманні біологічних ритмів живого організму [4,12]. Месенджером цієї системи, який регулює ритмічну активність ендокринних залоз, є мелатонін. Найбільша кількість мелатоніну виробляється шишкоподібною залозою, активність якої контролюється гіпоталамусом. Акрофаза секреції цього гормону припадає на нічні години доби, його нічна концентрація в крові в десятки разів перевищує денну [2,5].

Відомо, що у відповідь на стресовий чинник першими реагують надниркові залози екскретиєю катехоламінів та глюкокортикоїдів. Тривале перебування в умовах постійного освітлення зумовлює активацію стрес-реалізуючих систем організму, а також повне пригнічення синтезу мелатоніну шишкоподібною залозою, що спричиняє десинхронізацію глюкокортикоїдної функції надниркових залоз [3,9]. Це призводить до порушення узгодженого функціонування стрес-реалізуючих та стрес-лімітувальних систем. Глюкокортикоїди, що секретуються під час стресу, необхідні для успішної адаптації до різних стресорів. Водночас їх надмірна екскреція має негативний вплив на нервову систему, зокрема на гіпокамп [6,11]. Також глюкокортикоїди беруть участь як у регуляції синтезу катехоламінів, так і в прояві їх дії під час стресу. Незважаючи на істотне фізіологічне значення глюкокортикоїдів, у літературі розбіжні дані щодо циркадіанних ритмів їх секреції та вплив стресу і постійного освітлення на концентрацію кортикостероїдів у крові [1,4,10].

Мета дослідження. Дослідити особливості циркадіанного ритму глюкокортикоїдної функції надниркових залоз, зумовлені стресом на фоні постійного освітлення.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 96 білих нелінійних щурах-самцях масою 150-200 г. Експериментальних тварин поділено на чотири групи: 1) контрольні; 2) стресовані; 3) тварини, які перебували 7 діб в умовах постійного освітлення та 4) тварини, яких піддавали

стресу, утримуючи їх перед тим тиждень при постійному освітленні. Для виявлення особливостей циркадіанної динаміки секреції кортикостерону досліди проводили з 6-годинними інтервалами (о 08.00, 14.00, 20.00 та 02.00 год). Дві групи дослідних тварин впродовж 7 діб до експерименту перебували при цілодобовому освітленні інтенсивністю 1500 люкс. Стресування тварин проводили шляхом іммобілізації в спеціальних клітках-пеналах, де їх утримували протягом однієї години. Після іммобілізації тварин декапітували. Декапітацію всіх груп тварин проводили з дотриманням правил Європейської конвенції із захисту тварин (Страсбург, 1986). Концентрацію кортикостерону в плазмі крові визначали радіоімунологічним методом, статистичну обробку результатів і визначення вірогідності різниці проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених експериментів встановлено, що вміст кортикостерону в плазмі крові щурів має чіткі циркадіанні характеристики. Так, у контрольних тварин мінімальний вміст кортикостерону відмічений у вечірні години (20.00), коли його концентрація складала $42,34 \pm 3,78$ нмоль/л (рис. 1). У нічні години концентрація цього гормону незначно зростає, досягаючи максимального рівня в ранкові години. Так, о 08.00 год. ранку цей показник дорівнював $119,20 \pm 9,71$ нмоль/л.

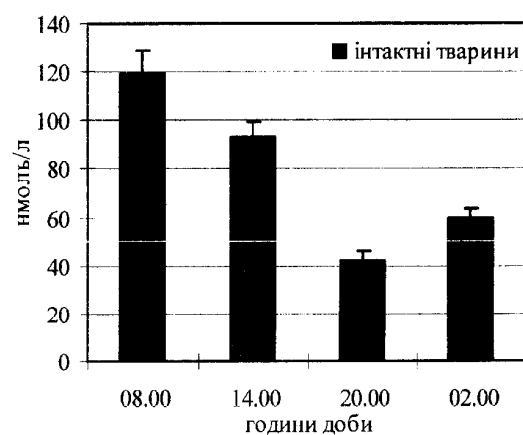


Рис. 1. Вміст кортикостерону в плазмі крові контрольних тварин у різні періоди доби

Відомості щодо акрофази ритму секреції кортикостерону розбіжні. Так, за висновками деяких авторів, пік секреції цього гормону припадає на вечірні години і немає істотних коливань впродовж доби [8,9]. В інших роботах вказано, що максимальна концентрація глюкокортикоїдів, зокрема кортикостерону, припадає на ранкові години [9]. Таким чином, отримані нами циркадіанні коливання концентрації кортикостерону в плазмі крові з акрофазою в ранкові години узгоджуються з результатами окремих авторів [4,6].

Імобілізація, яка являє собою екзогенний емоційний стресор, у кінцевому результаті призводить до розвитку ендogenous стресу, оскільки зміна синтезу, секреції й обміну низки гормонів, зокрема кортикостерону, шкідливо діє на внутрішні емоційні структури, що, у свою чергу, призводить до зрушення вегетативних функцій [5,11]. При моделюванні тваринам імобілізаційного стресу спостерігали істотне підвищення секреції кортикостерону, відповідно зростала і його концентрація в крові. Так, стрес-реакція викликала підвищення рівня кортикостерону на 60-100% в усіх дослідних групах, при цьому зберігався циркадіанний ритм його секреції (рис. 2). Найвищий показник концентрації гормону, як і в контролі, у ранкові години, коли його значення досягало $198,07 \pm 7,44$ нмоль/л, ба тифазу спостерігали у вечірні години ($86,71 \pm 6,78$ нмоль/л). Незважаючи на збереження ритмічності секреції кортикостерону, у дослідних тварин відмічали модульовальний вплив стресу на амплітуду секреції вказаного гормону. Так, амплітуда ритму його секреції у контрольних тварин становила 43,5%, у стресованих – 36,5% від мезору (рис. 4).

Таким чином, дія стресу при звичайних умовах освітлення призводить до істотного підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові дослідних тварин. При цьому, у стресованих тварин зберігається циркадіанний ритм секреції кортикостерону. Водночас не виявлено суттєвої залежності між ступенем підвищення концентрації кортикостерону в крові та періодом доби, в якому тварини зазнавали дії стресу.

У другій частині дослідів ми визначали вплив постійного освітлення, а також освітлення в поєднанні зі стресуванням тварин, на рівень глюкокортикоїдних гормонів.

Перебування тварин при постійному освітленні призводило до інверсії циркадіанних ритмів секреції кортикостерону, зі змищенням акрофази секреції з ранкових годин на вечірні. Так, у ранкові години його рівень складав $184,15 \pm 14,56$ нмоль/л, у вечірні – підвищувався до $203,00 \pm 11,52$ нмоль/л (рис.3). При цьому, амплітуда секреції становила 14,4% (рис.4). Мезор концентрації кортикостерону в плазмі крові в цій дослідній групі вдвічі перевищував показники контролю і складав $159,13 \pm 9,73$ проти $78,74 \pm 13,78$ нмоль/л, відповідно.

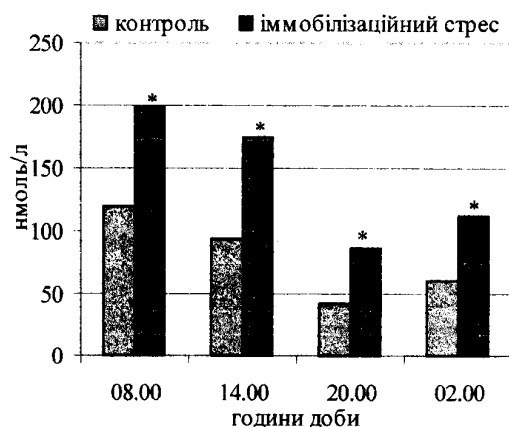


Рис.2. Зміни концентрації кортикостерону в крові шурів при стресі; * – $p < 0,001$

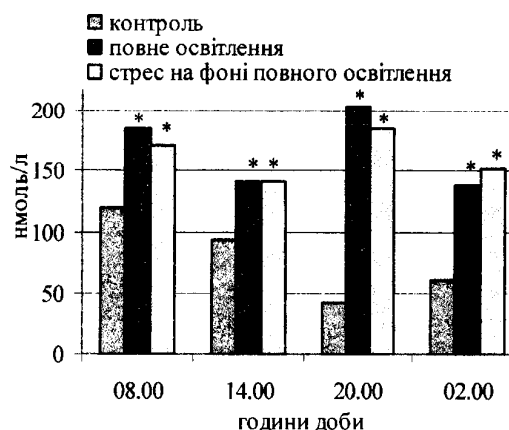


Рис.3. Вплив постійного освітлення та стресу на вміст кортикостерону в плазмі крові; * – $p < 0,001$

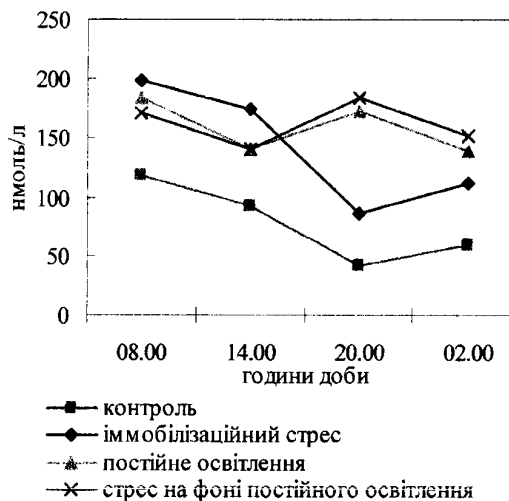


Рис. 4. Амплітуда секреції кортикостерону протягом доби

З наведених вище даних видно, що перебування тварин при цілодобовому освітленні зумовлює більш значну активацію кори надниркових залоз ніж 1-годинний імобілізаційний стрес. Це, на нашу думку, зумовлено двома чинниками. По-перше, тривале перебування тварин при цілодо-

бовому інтенсивному освітленні власне виступає як потужний стресор. По-друге, постійне освітлення викликає гіпофункцію шишкоподібної залози, відповідно знижується і концентрація мелатоніну в крові. Враховуючи, що мелатонін має антиоксидантні та стрес-протективні властивості, а також йому відводиться роль основного регулятора біоритмів функцій організму, низька його концентрація в крові, ймовірно, призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та стрес-реалізуючих систем організму.

Моделювання іммобілізаційного стресу тваринам, що перебували при постійному освітленні, не викликало істотного підвищення концентрації кортикостерону, щодо тварин, яким стрес не моделювали, але також утримували при повному освітленні (рис.3). Це свідчить про виснаження резервних можливостей адренкортикоцитів кори надниркових залоз і їх нездатність реагувати на дію стресора. Спостерігається тенденція до втрати циркадіанної ритмічності секреції кортикостерону. І хоча акрофаза його екскреції, як і в попередній групі, є інверсною і припадає на вечірні години, амплітуда добової секреції значно згладжена порівняно з попередніми групами і становить 11,9% (рис. 4.).

Висновки

1.Кортикостерону властива добова динаміка секреції та концентрації в плазмі крові.

2.Іммобілізаційний стрес та постійне освітлення ізольовано один від одного на організм тварин, характеризується вираженою реакцією надниркових залоз на подразник та підвищенням рівня кортикостерону в крові на 60-80% порівняно з контролем.

3.Утримання тварин при цілодобовому освітленні призводить до інверсії та зменшення амплітуди добового ритму секреції кортикостерону.

4.Комбінована дія зазначених факторів не викликає потенціації та загострення прояву реакції на стресор, що свідчить про виснаження адаптаційних можливостей стрес-реалізуючих систем.

5.Постійне освітлення викликає пригнічення синтезу мелатоніну, який має виражені антистресорні та ритморегулювальні властивості щодо функціонування надниркових залоз.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях ми плануємо вивчити ультрамікроскопічну будову надниркових залоз у нормі та при дії стресу. Також вивчатиметься вплив уведення пептидного препарату шишкоподібної залози – епіталону на стрес-реакцію та постстресорні зміни надниркових залоз, зумовлені дією іммобілізаційного стресу.

Література

1. Лабунеш І.Ф., Шатило В.Б., Маглич Л.В. Циркадіанні взаємовідносини функцій тимуса, епіфіза та гіпофізарно-надниркової системи у молодих людей і людей похилого віку // *Ендокринологія.* – 2004. – Т.9, №1. – С. 70-77.
2. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
3. Бажанова Е.Д., Жуков Д.А. и др. Влияние избегаемого и неизбегаемого стресса на уровни катехоламинов в надпочечниках и кортикостерона в плазме крови у молодых и старых крыс // *Ж. эволюц. биохимии и физиол.* – 2002. – Т.38, №2. – С. 181-184.
4. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
5. Перцов С.С. Влияние мелатонина на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс при острой стрессорной нагрузке // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2006. – Т.141, №3. – С. 263-266.
6. Бейер Э.В., Белик Е.В., Арушанян Э.Б. Суточные колебания концентрации кортикостерона в плазме и локомоции крыс при локальном разрушении гиппокампа // *Рос. физиол. ж.* – 1999. – Т.85, №5. – С.616-620.
7. Aguilar-Valles A., Balderas I., et al. Analysis of the Stress Response in Rats Trained in the Water-Maze: Differential Expression of Corticotropin-Releasing Hormone, CRH-R1, Glucocorticoid Receptors and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Limbic Regions // *Neuroendocrinology.* – 2005. – Vol. 82, №5-6. – P. 306-319.
8. Gust D.A., Wilson M.E., et al. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is altered by aging and exposure to social stress in female rhesus monkeys // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2556-2563.
9. Jozsa R., Olah A., Cornelissen G., et al. Circadian and extracircadian exploration during daytime hours of circulating corticosterone and other endocrine hormones // *Biomed. Pharmacother.* – 2005. – Vol.59, Suppl 1. – P. 109-116.
10. Lo M.J., Kau M.M. et al. Aging effects on the secretion of corticosterone in male rats // *J. Investig. Med.* – 2000. – Vol. 48. – P. 335-342.
11. Sapolsky R. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: Relevance to aging // *Exp. Gerontol.* – 1999. – Vol. 34, №6. – P. 721-732.
12. Vera L.M., Lopez-Olmeda J.F., Bayarri M.J., et al. Influence of light intensity on plasma melatonin and locomotor activity rhythms in tench // *Chronobiol Int.* – 2005. – Vol. 22, №1. – P. 67-78.