УДК 617.3+616-001

В.П.Пішак, О.І.Захарчук, Н.В.Черновська, Р.Є.Булик

ХРОНОМЕДИЦИНА: ВІД ТЕОРЕТИЧНИХ УЗАГАЛЬНЕНЬ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ В КЛІНІКУ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології
(зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинської державної медичної академії, м.Чернівці

Резюме. У роботі наведені результати 30-літніх досліджень щодо ролі шишкоподібної залози в хроноритмічній організації фізіологічних функцій організму. Показано, що шишкоподібна залоза причетна до регуляції водно-сольового обміну, механізмів неспецифічної адаптації організму, біоритмічної організації функцій нирок у різні вікові періоди, автокоїдної регуляції ренальних функцій, що обгрунтовує перспективи екстраполяції експериментальних критеріїв у площину хрономедицини.

Ключові слова: хронобіологія, хрономедицина, шишкоподібна залоза, мелатонін, фотоперіод, ритм, адаптація, нирки, простагландини.

Впродовж останніх десятиліть спостерігається зростання інтересу науковців та практичних лікарів до проблем хронобіології та хрономедицини. І це цілком закономірно, адже біологічні ритми – еволюційно закріплені гомеокінетичні реакції пристосування організму до мінливих умов навколишнього середовища і прослідковуються у всіх без винятку еукаріотичних організмів (від одноклітинних водоростей до людини).

У людському організмі налічується понад 900 фізіологічних функцій клітин органів і систем, яким притаманна добова ритмічність. У природних умовах більшості ритмам властивий 24-годинний період, який тісно зумовлений зовнішніми геофізичними циклами. Поміж таких ритмів особливого значення набуває циркадіанна періодика, яка здатна зберігатися впродовж тривалого часу. Їх величина здебільшого характеризується межами 20-28 годин, тому вони отримали назву навколодобові (циркадіанні) ритми (ЦР).

Центральним осцилятором (біологічним годинником), який здійснює контроль над ЦР організму ссавців, є супрахіазматичні ядра (СХЯ) гіпоталамуса. Тут локалізуються ендогенні, зумовлені генетичними механізмами, добові зміни рівня нейромедіаторів, електрична і метаболічна активність нейронів. Центральний осцилятор досить сталий, консервативний, у ньому генеруються багато ритмів, які однобічно спрямовані до інших фізіологічних систем. Синхронізація осцилятора з геофізичним денним циклом здійснюється за участі освітленості. Цикл світло/темрява викликає зрушення фази циркадіанного осцилятора в СХЯ так, що коливання, які генеруються в осциляторі, синхронізуються з циклом освітленості.

Для того, щоб виявити властивості осцилятора недостатньо визначити його фізіологічні показники впродовж доби. Необхідні спеціальні досліди, які викликають штучне "збудження" системи. Цього досягають зміною режиму освітлення. У серіях експериментів, виконаних у нашій лабораторії, ми утримували тварин впродовж 7, 15, 30 діб в умовах постійного освітлення або круглодобової темряви, змінювали режим освітлення на 180° та ін. Циркадіанний осцилятор досить чутливий до зміни фотоперіоду. Цю функцію виконують близько 10 тис. спеціалізованих нейронів, які підтримують ендогенний ЦР і залучають інші функції організму до циркадіанної ритмічності – формуються хронобіологічні функціональні блоки з різними мозковими структурами. Провідне місце серед подібних блоків займає взаємодія СХЯ і провідного ендокринного організатора білядобового періодизму – шишкоподібної залози (епіфіза мозку).

Останім часом досліджуються регуляторні механізми надходження та передачі інформаційних сигналів у клітину. З шишкоподібної залози виділено понад 40 біорегуляторних ендогенних пептидів з широким спектром біологічної активності: вони впливають на пам'ять, поведінку, емоції, больову чутливість, терморегуляцію, артеріальний тиск та ін. Такі речовини отримали назву цитомедини. Їм властива імуномодулювальна, протизгортальна та протипухлинна дії. Порушення пептидної біорегуляції призводить до дестабілізації внутрішнього гомеостазу, що викликає передчасне старіння.

© В.П.Пішак, О.І.Захарчук, Н.В.Черновська, Р.Є.Булик, 2004

Загальновідома роль шишкоподібної залози як адаптогена фізіологічних функцій. В основі пристосувальних реакцій лежать біохімічні процеси, які призводять до нормалізації параметрів водно-сольової рівноваги, забезпечують модуляцію центральних та периферичних ендокринних механізмів, що беруть участь у формуванні адаптивних реакцій.

Тридцятирічний досвід вивчення функцій шишкоподібної залози в лабораторії кафедри медичної біології, генетики та гістології дає підстави стверджувати: тут синтезується значна кількість ідентифікованих біологічно активних речовин, які впливають на біохімічні і фізіологічні процеси в організмі. Епіфізектомія, гомо- та гетеротрансплантація епіфіза, введення мелатоніну і серотоніну дозволили визначити участь шишкоподібної залози в синхронізації ЦР.

У нашій лабораторії виконані експерименти, спрямовані на розкриття біохімічних основ участі шишкоподібної залози в забезпеченні функціонування організму в умовах патології.

Встановлено, що мелатонін, серотонін та інші індоли причетні до регуляції хроноритмів видільної системи. У роботі "Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных" [1] на основі еволюційного підходу до розуміння структурних особливостей органів, які беруть участь у регуляції водно-сольового гомеостазу, розкрито певні ланки становлення і формування міжорганних і міжсистемних взаємозв'язків [4]. Проведені порівняльно-фізіологічні дослідження зв'язків шишкоподібної залози і нирок у земноводних, птахів і ссавців в умовах спонтанного сечовиділення і функціональних навантажень. Після пінеалектомії розвивається десинхроноз діуретичної реакції й іоновидільної функції нирок, що проявляється зменшенням амплітуди коливань, зміщенням ритму сечовиділення і калійурезу з нічного на денний період. Видалення шишкоподібної залози характеризується вираженим калійурезом, помірною гіпокаліємією, а також компенсованим ацидозом, що супроводжується зменшенням виведення вільних іонів водню та іонів амонію. Введення епіфізектомованим тваринам екзогенного серотоніну призводить до зниження гломерулярної фільтрації, інтенсифікації реабсорбції води й об'єму реабсорбції іонів натрію, зменшення екскреції катіона із сечею, що свідчить про прямі ефекти калію на діяльність нирок. Уведення мелатоніну щурам, позбавлених епіфіза, призводить до гіпернатріємії, у ранні терміни після операції підвищує екскрецію іонів натрію і фільтраційний заряд іонів натрію, зменшує реабсорбцію іонів натрію переважно в проксимальному і, меншою мірою, у дистальному відділах нефрону, знижує виділення іонів калію із сечею, що свідчить про гальмування мелатоніном калійурезу. Отримані результати розширили існуючу уяву про механізми регуляції діяльності нирок та формування патогенезу змін водно-сольового десинхронозу, дозволили намітити шляхи адекватної корекції патологічних зрушень.

Дослідженням участі шишкоподібної залози в сезонних змінах ЦР неспецифічної адаптації у старих щурів встановлено [2], що функція системи неспецифічної імунологічної адаптації організму підпорядкована ЦР, якому властиві вікові відмінності. При старінні організму процеси неспецифічної адаптації характеризуються зниженням комплементарної активності сироватки крові, НСТ-теста, показників фагоцитозу, вмісту глікогену в нейтрофілах та активності мієлопероксидази крові. Стан неспецифічної імунологічної адаптації має також сезонну ритмічність. Видалення шишкоподібної залози призводить до десинхронозу – порушується характер та архітектоніка показників неспецифічної імунологічної адаптації. Явище десинхронозу частково компенсується введенням мелатоніну: нормалізується комплементарна активність, рівень глікогену, активність мієлопероксидази.

Виявлена різнонаправленість біоритмічних змін гуморальних і клітинних показників, на нашу думку, забезпечує найбільш повноцінне пристосування організму до циклічних змін зовнішнього середовища. Шишкоподібна залоза у ссавців причетна до регуляції ЦР системи неспецифічної імунологічної адаптації організму, цей вплив має вікові особливості і зберігається до глибокої старості. Регулювальна дія шишкоподібної залози на імуноструктурний гомеостаз здійснюється мелатоніном і, очевидно, іншими біологічноактивними речовинами, що продукуються цією залозою. Результати дослідів із зміненим фотоперіодом свідчать, що існує принципова можливість стимуляції мелатонінутворювальної функції шишкоподібної залози шляхом збільшення довжини темнового періоду, і, як наслідок, посилення роботи системи неспецифічної імунологічної адаптації організму, що особливо актуально в геронтологічній практиці.

Урахування подібності та різниці біологічних ритмів дозволить з'ясувати особливості становлення механізмів адаптації до навколишнього середовища, форму-

вання захисних реакцій, динаміку процесів компенсації і відновлення порушених функцій. Крім цього, є можливість дійти до обгрунтування вибору об'єкта при моделюванні патологічних процесів. Такий підхід значно підвищить вірогідність отриманих результатів та знизить ступінь ризику при екстраполяції цих даних на людину, може стати основою подальшої розробки найбільш оптимальних схем корекції десинхронозів показників системи неспецифічної імунологічної адаптації організму.

Уточнення механізмів пінеальних ефектів вимагає більш широкого використання біологічних об'єктів, комплексного дослідження показників імуноструктурного гомеостазу з урахуванням сучасних методів і теоретичних положень імунобіології, біохімії, ендокринології та молекулярної біології.

Вивчення онтогенетичних особливостей шишкоподібної регуляції водо- та іоновидільної функції нирок віддзеркалилось у роботі "Функциональное состояние почек эпифизэктомированных крыс в постнатальном периоде" [3]. Вперше було доведено, що шишкоподібна залоза має регулювальний вплив на добові і сезонні біоритми фунції нирок у різні вікові періоди. Була сформована уява про шишкоподібну залозу як нейроендокринну структуру, яка світлові імпульси перетворює в гуморальні сигнали, завдяки чому здійснюється регуляція хроноритмів ниркових процесів. Проведені експерименти дозволили підійти до практичного використання хронобіологічних результатів у діагностиці захворювань нирок у різні вікові періоди.

Особливе значення у відновленні динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму як фактор, що опосередковує ефекти гормонів та інших біологічно активних речовин, мають простагландини (ПГ). На підставі проведених експериментів з'ясовано [4], що простагландини є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок. Автором доведено, що ефекти індометацинової блокади синтезу ПГ залежать від функціональної активності шишкоподібної залози. Гальмування синтезу ПГ в умовах гіпофункції шишкоподібної залози призводить до більш істотних змін інтегральних характеристик хроноритмів основних показників функціонального стану нирок у порівнянні з блокадою синтезу ПГ на фоні гіперфункції залози.

Встановлені загальні закономірності білядобових перебудов основних ниркових функцій в умовах індометацинової блокади синтезу простагландинів на тлі різної функціональної активності шишкоподібної залози з використанням хроноритмічних спостережень дозволяють покращати діагностику нефрологічної патології нирок, визначити найбільш доцільні схеми медикаментозного лікування, оптимізувати профілактичні заходи.

Хроноритмологічні спрямування запроваджено у клініках медичної академії. Так, співробітники кафедри кардіології та функціональної діагностики (зав. – проф. В.К.Тащук) здійснюють аналіз сезонної залежності патології серцево-судинної системи. Визначено частоту серцевих нападів залежно від пори року, метеофакторів та ін. На кафедрі факультетської терапії (зав. – проф. В.О.Калугін) всебічно вивчають хроноритм при патології функцій нирок: хронічному гломерулонефриті, пієлонефриті та ін. Визначено вплив мінеральних вод на хроноритми функцій нирок. Співробітниками кафедри шкірних і венеричних хвороб (зав. – доц. О.І.Денисенко) розпочато запровадження елементів хронофармакології при лікуванні хронічних дерматозів. Чільне місце посідають хронобіологічні підходи до лікування онкохворих на кафедрі онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович). Науковці та співробітники кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. І.Й.Сидорчук) вивчають особливості перебігу ендокринопатій з урахуванням циркадіанних ритмів функцій. На кафедрі нервових хвороб та психіатрії (зав. – проф. В.М.Пашковський) визначено сезонну залежність патології нервової системи, психічних станів та ін.

Зважаючи на вимоги часу, нагальна необхідність подальшого розвитку хронофармакології, хроногігієни, хроноритмів дитини та ін., вивчення чинників, які зумовлюють зрушення біологічних ритмів організму людини (явище десинхронозу), залучення шишкоподібної залози до стресової відповіді.

Підсумовуючи багаторічний досвід вивчення різнобічних взаємин шишкоподібної залози з іншими структурами лабораторії кафедри медичної біології, генетики та гістології Буковинської державної медичної академії, результати власних досліджень, відомості вітчизняних і зарубіжних авторів щодо функцій шишкоподібної залози, у світ вийшли книги "Шишкоподібне тіло. Біохімія" (1996 р.), "Шишкоподібне тіло. Морфологія" (1997 р.), "Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи" (1997 р.), "Клінічна анатомія шишкоподібного тіла" (2000 р.), "Шишкоподібне тіло у нижчих хребетних" (2002 р.), "Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації" (2003 р.).

Проте аспекти нейроендокринної регуляції і хронобіологічної організації проблеми пінеалогії залишаються не до кінця з'ясованими. Це є підставою для подальшого поглибленого і всебічного вивчення нейроендокринних структур, причетних до формування часової організації біологічних систем, в експерименті та клінічних дослідженнях.

Актуальними напрямками хронобіології залишаються перенесення експериментальних критеріїв у площину хрономедицини, розробка методів профілактики десинхронозів та ін.

Література. 1. *Пишак В.П.* Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных: Автореф. дис...докт. мед. наук.- Киев, 1985.- 32 с. 2. *Захарчук О.І.* Участь шишкоподібного тіла у сезонних змінах циркадіанного ритму неспецифічної адаптації у старих щурів: Автореф. дис... канд. мед. наук.- Львів, 1993.- 18 с. 3. *Черновская Н.В.* Функциональное состояние почек эпифизэктомиро-ванных крыс в пост-натальном периоде: Автореф. дис...канд. биол. наук.- Львов, 1987.- 18 с. 4. *Булик Р.Є.* Роль простагландинів у регуляції хроноритмів функцій нирок: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Вінниця, 2004.- 20 с.

CHRONOMEDICINE: FROM THEORETICAL GENERALIZATIONS TO INTRODUCTION INTO CLINICAL PRACTICE

V.P.Pishak, O.I.Zacharchuk, N.V.Chernovs'ka, R.Ye.Bulyk

Abstract. The paper deals with the results of 30-year studies regarding the role of the pineal gland in the chronorhythmic organization of the body's physiological functions. It has been shown, that the pineal gland is concerned with the regulation of water-salt metabolism, mechanisms of the organism's non-specific adaptation, biorhythmical organization of the renal function during different age periods, the autocoid regulation of the renal functions that substantiate the prospects of extrapolating experimental criteria into the sphere of chronomedicine.

Key word: chronobiology, chronomedicine, pineal gland, melatonin, photoperiod, rhythm, adaptation, kidneys, prostaglandins.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald.-2004.-Vol.8, ювілейний випуск.-P.26-30.

Надійшла до редакції 4.10.2004 року