

7. Jensen B.L. Localization of prostaglandin E(2) EP2 and EP4 receptors in the rat kidney / B.L.Jensen, J.Stubbe, P.B. Hansen // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 6. – P. 1001-1009.
8. Key enzymes for renal prostaglandin synthesis – site-specific expression in rodent kidney (rat, mouse) / V.Campean, F.Theilig, A.Paliece [et al.] // Am. J. Physiol. – 2003. – Vol. 284, № 1. – P. 85-89.
9. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions / R.J.Reiter, D.X.Tan, M.P.Terron [et al.] // Acta Biochem. Pol. – 2007. – Vol. 54, № 1. – P. 1-9.

ЗАВИСИМОСТЬ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ОТ ЭПИФИЗАРНОЙ АКТИВНОСТИ

М.И.Кривчанская, В.П.Пишак

Резюме. В работе изучены циркадианные перестройки экскреторной функции почек у крысы в условиях моделирования гиперфункции эпифиза мозга. На фоне эпифизарной гиперфункции установлены выраженные патологические сдвиги экскреторной функции почек. Снижение амплитуды хроноритмов является важным диагностическим признаком напряжения адаптивной возможности на грани перехода адаптации в дезадаптацию.

Ключевые слова: шишковидная железа, хроноритм, почка.

DEPENDENCE OF THE EXCRETORY RENAL FUNCTION ON THE EPIPHYSIAL ACTIVITY

М.І.Кривчанська, В.П.Пишак

Abstract. The paper has investigated the circadian changes of the excretory function of the kidneys in rats under the conditions of simulating hyperfunction of the cerebral epiphysis. Evident pathologic abnormalities of the renal excretory function have been established with underlying epiphysial hyperfunction. A decrease of the chronorhythm amplitudes is an important sign of tension of the adaptation capabilities at the level of the transition of adaptation into dysadaptation.

Key words: pineal gland, chronorhythm, kidneys.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.В.Степанчук

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.170-172

Надійшла до редакції 13.08.2009 року

© М.І.Кривчанська, В.П.Пишак, 2009

УДК 612.826.33:577.31:612.123

І.А.Кузьміна, Н.М.Сотник

ХРОНОСТРУКТУРА ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ ХОЛЕСТЕРИНУ ПРИ ГІПОПІНЕАЛІЗМІ ЯК БІОМАРКЕР ПЕРЕДЧАСНОГО СТАРІННЯ

Лабораторія хроноендокринології (зав. – д.біол.н. Л.О.Бондаренко)
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України», м. Харків

Резюме. На молодих статевозрілих самцях кролів вивчені групові закономірності часової організації та динаміка змін параметрів показників гормональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи та концентрації загального холестерину при гіпопінеалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням, що призводить до хронічного десинхронозу, який вже неможливо цілком відно-

вити шляхом повернення дослідних тварин в умови природного світлового режиму. Виявлені зміни хроноструктури даних показників можливо використовувати як маркер передчасного старіння.

Ключові слова: гіпопінеалізм, хроноритми, гіпофізарно-тиреоїдна система, холестерин, сироватка крові, кролі.

Вступ. Зміна дня і ночі, світла і темряви є основним зовнішнім осцилятором циркадианної системи практично для всіх організмів. При змінах фотоперіоду відбувається перебудова циркадианної ритміки організму, виникають метаболічні та ендокринні порушення. Встановлено, що при старінні функція

епіфіза знижується, що передусім проявляється порушенням ритму секреції мелатоніну, а в людей літнього віку відзначається фазовий зсув циркадного ритму з його подальшою десинхронізацією [8].

Відомо, що значна кількість метаболічних процесів регулюється гормонами щитоподібної

© І.А.Кузьміна, Н.М.Сотник, 2009

залози. При гіпотиреозі окиснення холестерину відбувається повільно, порушується транспорт та виведення атерогенних ліпідів з організму із жовчу. Зниження рівня тиреоїдних гормонів супроводжується підвищенням концентрації холестерину та інших ліпідів у сироватці крові, що може викликати передчасні прояви старіння у вигляді атеросклерозу та інфаркту міокарда [7].

У наших попередніх дослідженнях показано, що тривале утримування молодих статевозрілих кролів в умовах цілодобового освітлення викликає в них розвиток гіпопінеалізму [1], який, у свою чергу, індукує гормональні та структурні зміни щитоподібної залози, характерні для гіпотиреозу [5], а також значні порушення добових ритмів показників ліпідного метаболізму [3]. Окрім цього, встановлено, що повернення дослідних тварин в умови природної зміни дня і ночі здатне дещо поліпшити, проте, не нормалізувати тиреоїдної активності [6].

Беручи до уваги, що гормональній активності щитоподібної залози притаманні добові ритми з максимумом удень і мінімумом уночі, а також той факт, що таким чином вона значною мірою залучається у формування добових ритмів ліпідного метаболізму, становить значний інтерес вивчення порушення хроноструктури цих показників за умов змін світлового режиму, проте такі дані в науковій літературі не представлені.

Мета дослідження. Встановити, чи можливо нормалізувати хроноструктуру показників активності гіпофізарно-тиреоїдної системи та концентрації ліпідів шляхом відновлення природного світлового режиму на різних етапах розвитку гіпопінеалізму.

Матеріал і методи. Роботу виконано на молодих статевозрілих самцях кролів масою 2,2-2,5 кг. Після визначення показників висхідного стану в дослідних кролів моделювали гіпопінеалізм шляхом тривалого утримування їх в умовах цілодобового освітлення. Контрольних тварин утримували в умовах природної зміни дня і ночі. Тривалість експерименту становила п'ять місяців.

Концентрацію тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3) та тиреотропіну (ТТГ) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів фірми «Алкор Био» (Росія). Вміст загального холестерину (ЗХ) визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd».

У різні терміни розвитку гіпопінеалізму (через два, три та чотири місяці після початку дії світлової експозиції) дослідних тварин повертали в умови природної зміни дня і ночі з метою нормалізації виявлених змін.

Аналіз гормонально-метаболических змін, залежно від часу доби, сезону і ступеня ураження пінеальної залози в динаміці розвитку гіпопінеалізму та наступного відновлення природного світлового режиму в дослідних кролів, проводили із застосуванням методу математичного розрахунку умовної амплітуди коливань у відсотках до максимальної амплітуди ритму. Проводили аналіз

часового ряду з апроксимацією даних косинусоїди для обчислення акрофази (АФ), амплітуди (Ампл.), мезора [2].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення динаміки змін параметрів показників гормональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи та концентрації ЗХ у крові в молодих статевозрілих кролів в умовах цілодобового освітлення та при поверненні їх в умови зі звичайною зміною дня і ночі, наведені в таблиці.

Аналізуючи значення амплітуди ритму, можна відмітити, що розмах коливань всіх досліджуваних показників, що ритмічно змінювалися, тим більше, чим довше кролі знаходилися в умовах цілодобового освітлення.

При поверненні тварин в умови природної зміни дня і ночі після двох, трьох та чотирьох місяців перебування під впливом цілодобового освітлення розмах коливань амплітуди ритму більший у групах тварин, яких пізніше переводили до звичайних умов освітлення і особливо це стосувалося нічних значень.

Проведення аналізу періодограм для T_3 показало, що в інтактних кролів протягом експерименту добові ритми збігалися за фазою. Цілодобове освітлення протягом двох, трьох та чотирьох місяців викликало випередження ритму (+ 1,2 міс.), а різниця між денним та нічним ритмом зникла і виникла лише після повернення до умов звичайного освітлення після попереднього трьохмісячного утримування в умовах цілодобового освітлення (рис. 1а).

Фазова координація T_4 показала, що в інтактних тварин акрофаза денного ритму виявлялася на 0,6 міс. раніше, ніж нічного. Цілодобове освітлення протягом експерименту викликало зсув фаз із випередженням як денного, так і нічного ритму. Проте повернення до режиму звичайної зміни дня і ночі викликало зсув нічної акрофази із запізненням ритму (-0,4 міс.) тільки за умов відновлення природного світлового режиму після попереднього трьохмісячного цілодобового освітлення (рис. 1б).

Аналіз періодограми ТТГ показав, що в інтактних тварин різниця добових фаз складала 0,4 міс. При перебуванні в умовах цілодобового освітлення різниця фаз між денним та нічним ритмом через два місяці складала 0,2 міс. Повернення до звичайного світлового режиму відновлювало різницю між денною та нічною акрофазою до норми. Освітлення протягом трьох та чотирьох місяців викликало проявлення різниці фаз між денним та нічним ритмом, яке не відновлювалося за умов повернення до звичайного режиму освітлення (рис. 1с).

Проведення аналізу періодограм для загального холестерину показало, що вигляд кривої фазового відгуку залежав від тривалості цілодобового освітлення та терміну повернення до звичайного світлового режиму. Добові ритми загального холестерину в інтактних тварин збігалися за фазою протягом експерименту. Зсув фаз після двох місяців перебування в умовах цілодобового освітлення виявлявся щонайменшим. Проте повернення до режиму звичайної зміни дня і ночі ви-

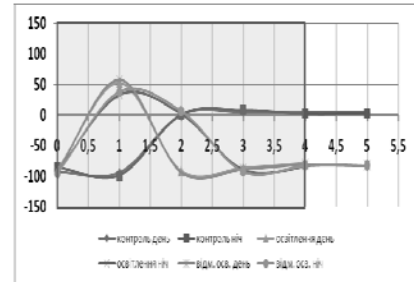
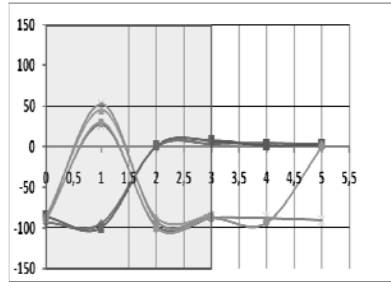
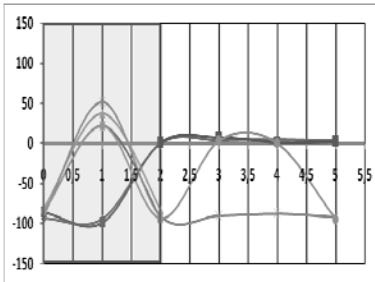
Таблиця

Параметри ритмів показників гормональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи та концентрації загального холестерину крові у статевозрілих кролів за різних умов експерименту

Група тварин	Показники, що підлягають аналізу											
	Т ₃			Т ₄			ТТТ			ЗХ		
	Час доби	12.00	24.00	12.00	24.00	12.00	24.00	12.00	24.00	12.00	24.00	3X
Контроль	Мезор ммоль/л	1,27±0,20	1,19±0,19	47,6±6,56	23,86±7,75	0,10±0,03	0,17±0,05	2,12±0,05	1,96±0,05			
	Ампл. ммоль/л	0,14±0,002	0,26±0,004	3,93±0,06	3,42±0,05	0,01±0,001	0,01±0,001	0,31±0,004	0,30±0,004			
Цілодобове освітлення 2 міс.	Мезор ммоль/л	1,50±0,20	1,26±0,31	48,79±8,78	29,79±8,56	0,13±0,07	0,18±0,05	2,11±0,13	1,74±0,14			
	Ампл. ммоль/л	0,85±0,008	0,47±0,006	9,05±0,08	6,07±0,06	0,05±0,002	0,02±0,001	0,43±0,008	0,48±0,006			
Цілодобове освітлення 3 міс.	Мезор ммоль/л	1,42±0,18	1,21±0,08	46,82±6,33	28,17±7,56	0,13±0,07	0,17±0,05	2,17±0,11	1,84±0,14			
	Ампл. ммоль/л	0,89±0,008	0,50±0,002	12,91±0,10	10,32±0,10	0,05±0,001	0,04±0,001	0,51±0,002	0,60±0,002			
Цілодобове освітлення 4 міс.	Мезор ммоль/л	1,35±0,19	1,16±0,20	44,39±6,26	26,25±4,65	0,12±0,03	0,16±0,02	2,22±0,10	2,11±0,30			
	Ампл. ммоль/л	1,00±0,008	0,56±0,002	19,09±0,11	15,05±0,12	0,07±0,006	0,06±0,004	0,60±0,004	1,70±0,010			
2 міс. цілодобове освітлення + 3 міс. природна зміна дня і ночі	Мезор ммоль/л	1,36±0,20	1,26±0,31	46,31±8,78	28,48±8,56	0,12±0,07	0,17±0,05	2,14±0,08	1,91±0,17			
	Ампл. ммоль/л	0,87±0,008	0,47±0,002	11,72±0,10	7,14±0,08	0,05±0,002	0,03±0,001	0,53±0,002	1,07±0,008			
3 міс. цілодобове освітлення + 2 міс. природна зміна дня і ночі	Мезор ммоль/л	1,35±0,18	1,19±0,08	45,78±6,33	27,49±7,56	0,12±0,07	0,17±0,05	2,21±0,08	1,88±0,14			
	Ампл. ммоль/л	0,89±0,008	0,50±0,002	12,91±0,10	10,32±0,10	0,06±0,001	0,04±0,001	0,51±0,002	0,84±0,002			
4 міс. цілодобове освітлення + 1 міс. природна зміна дня і ночі	Мезор ммоль/л	1,31±0,19	1,12±0,20	43,89±6,26	25,31±4,65	0,12±0,03	0,16±0,02	2,25±0,09	2,20±0,25			
	Ампл. ммоль/л	1,00±0,008	0,61±0,002	19,09±0,11	15,05±0,12	0,07±0,006	0,06±0,004	0,57±0,004	1,13±0,008			

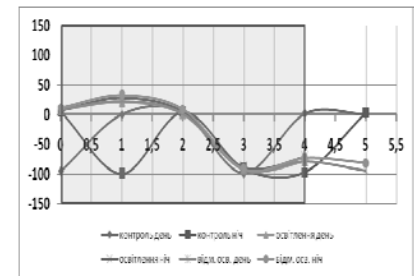
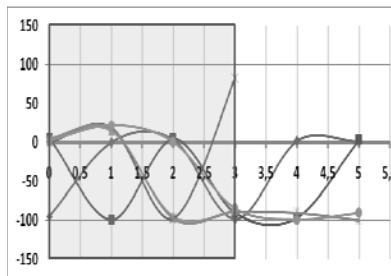
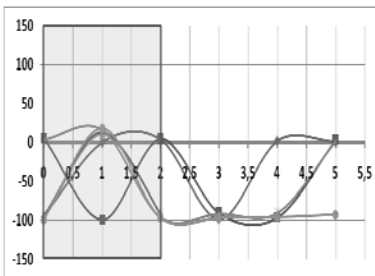
T₃

a



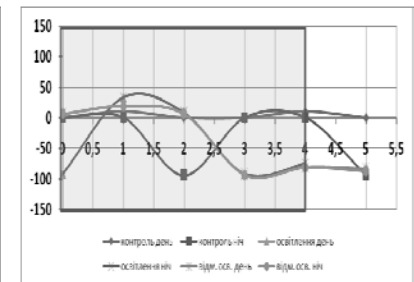
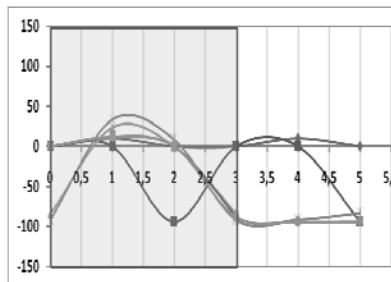
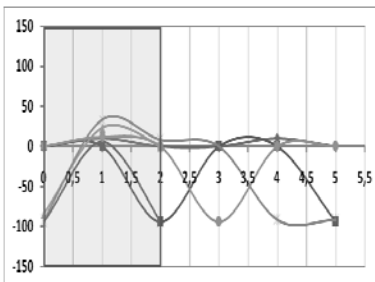
T₄

b



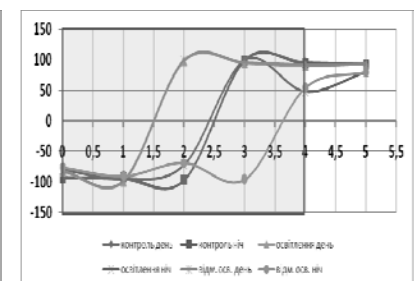
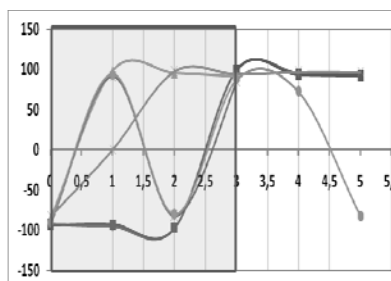
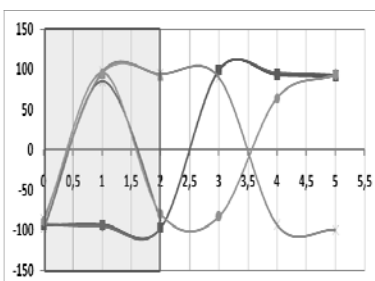
ТТГ

c



ЗХ

d



Умовні позначення звичайна зміна дня і ночі
 цілодобове освітлення

Рис. Фазова координація T₃, T₄, ТТГ та ЗХ у дослідних кролів у динаміці розвитку гіпопінеалізму та наступного відновлення природного світлового режиму

кликано зсув нічної акрофази зі значним запізненням ритму (рис. 1d).

Порівнюючи значення акрофаз у різних групах за тривалістю перебування в умовах цілодобового освітлення можна відзначити, що різниця фаз відносно контролю коливалася від + 0,2 міс. до + 3,1 міс., але в усіх випадках свідчила про те, що довготривале цілодобове освітлення викликало зсув фаз із випередженням ритму. Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури [4], де автори відмічають, що при ізоляції тварин від впливу геліотропного чинника добові ритми зберігаються, але подовжується їх період (запізнення ритму).

Таким чином, у результаті нейроендокринних змін функціонування шишкоподібної залози, що проявляється передусім тривалою мелатоніновою недостатністю внаслідок дії цілодобового освітлення, відбувається реорганізація циркадіанної хроноструктури рівня тиреоїдних гормонів та холестерину.

Висновки

1.Тривале цілодобове освітлення призводить до хроноструктурних порушень гормональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи та концентрації ліпідів, які супроводжуються збільшенням амплітуди добових ритмів T₃, T₄, тиреотропіну та загального холестерину.

2. Виникає стан хронічного десинхронозу – один із перших проявів розвитку патологічного процесу, який вже неможливо цілком відновити шляхом повернення кролів із гіпопінеалізмом в умови природного світлового режиму.

3. Виявлені зміни хроноструктури показників активності гіпофізарно-тиреоїдної системи та концентрації холестерину при гіпопінеалізмі слід розцінювати як один із вагомих біомаркерів передчасного старіння.

Література

1. Губина-Вакулик Г.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы / Г.И.Губина-Вакулик, Л.А.Бондаренко, Н.Н.Сотник // Успехи геронтол. – 2007. – Вып. 20, № 1. – С. 92-95.
2. Емельянов И.П. Статистический анализ и моделирование / И.П.Емельянов. – Новосибирск: Наука, 1986. – 181 с.
3. Кузьминова И.А. Динамика изменений липидного спектра крови в условиях экспериментального гипопинеализма / И.А.Кузьминова, Л.А.Бондаренко // Пробл. эндокрин. патол. – 2006. – № 4. – С. 49-55.
4. Михеев П.О. К вопросу об обработке экспериментальных данных методом косинор-

анализа / П.О.Михеев // Современные аспекты биоритмологии. – М., 1987. – С. 143-146.

5. Пат. 63695 А UA, МПК 7 G09B23/28. Спосіб моделювання експериментального гіпотиреозу / Л.О.Бондаренко, Г.І.Губіна-Вакулик, О.М.Чаговець [та ін.] (UA); заявник і патенто-власник Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського (UA). – № u2003054972; заяв. 30.05.03; опубл. 15.01.04; Бюл. № 1. – 4 с.
6. Сотник Н.М. Динаміка порушень добових ритмів функціонування щитоподібної та статевих залоз при гіпопінеалізмі та шляхи їх відновлення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: 14.01.14 / Сотник Наталія Миколаївна; ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України». – Харків, 2008. – 20 с.
7. Pucci E. Thyroid and Lipid metabolism / E.Pucci, L.Chiovato, A.Pinchera // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2000. – Suppl. 2. – P. 109-112.
8. Melatonin, longevity and health in the aged: an assessment / R.J.Reiter, D.X.Tan, R.M.Sainz[et al.] // Free Radic Res. – 2002. – Vol. 36. – P. 1323-1329.

ХРОНОСТРУКТУРА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТІ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ ГИПОПИНЕАЛИЗМЕ КАК БИОМАРКЕР ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

И.А.Кузьминова, Н.Н.Сотник

Резюме. На молодых половозрелых кроликах-самцах изучены групповые закономерности временной организации, а также динамика параметров показателей гормональной активности гипофизарно-тиреоидной системы и концентрации общего холестерина при гипопинеализме. Установлено, что длительное круглосуточное освещение приводит к хроническому десинхронозу, который невозможно полностью восстановить путем возвращения кроликов с гипопинеализмом в условия естественного светового режима. Выявленные изменения хроноструктуры данных показателей могут быть использованы как маркер преждевременного старения.

Ключевые слова: гипопинеализм, хроноритмы, гипофизарно-тиреоидная система, холестерин, кроли.

CHRONOSTRUCTURE OF THE ACTIVITY INDICES OF THE PITUITARY-THYROID AXIS AND THE CONCENTRATION OF CHOLESTERIN IN HYPOPINEALISM AS BIOMARKER OF PREMATURE AGING

I.A.Kuz'minova, N.M.Sotnyk

Abstract. The authors have studied on young pubertal male rabbits group regularities of the time organization and the dynamics of changes of the parameters of the indices of the hormonal activity in the pituitary-thyroid axis and the concentration of total cholesterol in hypopinealism induced by a prolonged 24-hour lighting, resulting in chronic desynchronism which cannot be restored completely via a return of the experimental animals under the conditions of natural lighting conditions. Changes revealed in the chronostructure of these particular indices may be used as a marker of premature aging.

Key words: hypopinealism, chronorhythms, pituitary-thyroid axis, cholesterol, rabbits.

SI "V.J.Danilevskiy Institute of Problems of Endocrine Pathology of Ukraine's AMS" (Kharkiv)

Рецензент – доц. В.В.Степанчук

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.172-176

Надійшла до редакції 3.08.2009 року