

© Т. С. ПРОНИНА, Л. А. ШИТОВ, 2004

УДК 612.44/.45.018.84

Т. С. Пронина, Л. А. Шитов

ЦИРКАДИАННЫЙ РИТМ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛЫХ СОБАК И ЩЕНКОВ

Институт возрастной физиологии РАО, Москва

Исследовали концентрацию кортизола, альдостерона, тироксина и трийодтиронина в крови взрослых собак и 3-месячных щенков каждые 2 ч на протяжении 32 ч. Показано, что циркадианный ритм этих гормонов у 2 возрастных групп животных различается по среднесуточному уровню, амплитуде колебаний и времени акрофаз. Результаты работы свидетельствуют об изменении суточного хронотипа с возрастом.

Ключевые слова: циркадианный ритм, возраст животных, кортизол, альдостерон, тироксин, трийодтиронин.

The blood concentrations of cortisol, aldosterone, thyroxine, triiodothyronine were studied in adult dogs and 3-month puppies every 2 hours during 32 hours. The circadian variation of these hormones was shown to differ in the mean daily level, the amplitude of variations, and the time of acrophases in two age groups of animals. The findings suggest that the diurnal chronotype changes with age.

Key words: circadian variation, animals' age, cortisol, aldosterone, thyroxine, triiodothyronine.

Имеются убедительные доказательства того, что суточные ритмы являются эндогенными, генетически запрограммированными. Тем не менее отчетливая суточная ритмичность появляется в онтогенезе у животных не сразу, а проходит этапы постепенного формирования. Сроки появления суточных ритмов различаются в зависимости от вида животного и изучаемой функции [1—4]. Становление циркадианных биоритмов в онтогенезе, вероятно, прежде всего связано с созреванием морфофункциональной организации соответствующей системы органа [9, 10]. Суточные колебания функциональной активности эндокринной системы играют ведущую роль во временной координации всего многообразия циклических процессов, протекающих в организме. Околосуточной (циркадианной) периодичности гормонов посвящено достаточно большое количество исследований [3, 6, 7]. Однако взаимосвязь временной организации с возрастом организма недостаточно изучена. Задачей настоящего исследования было выявление возрастных особенностей структуры циркадианного ритма гормонов надпочечников и щитовидной железы у собак 2 возрастных групп.

Материалы и методы

У 6 взрослых беспородных собак-самцов и 5 щенков в возрасте 3 мес одного помета каждые 2 ч из бедренной вены брали небольшое количество крови (взрослые животные находились в станке, а щенки — на обычном, свободном режиме). В плазме крови каждого образца определяли уровень 4 гормонов: кортизола, альдостерона, тироксина и трийодтиронина. Гормоны тестировали радиоиммунологическим методом; концентрацию кортизола, альдостерона и трийодтиронина представляли в нг/мл, тироксина — в мкг/дл.

Среднесуточный уровень гормонов определяли, суммируя все данные от каждого животного по 2 возрастным группам; амплитуду циркадианного ритма рассчитывали как абсолютную величину отклонения от среднего уровня ($A/2$) у каждого жи-

вотного и как процент отклонения от среднего уровня.

Для каждого животного была построена графическая кривая циркадианного ритма по каждому гормону и определено время индивидуальной акрофазы.

Статистическую обработку результатов и определение достоверности различия проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты

Проведено исследование следующих хронопоказателей циркадианного ритма гормонов (кортизола, альдостерона, тироксина и трийодтиронина): среднесуточного уровня амплитуды ритма в абсолютных числах и в процентах от среднего уровня.

Из данных таблицы видно, что среднесуточный уровень кортизола у взрослых собак и щенков не различается, концентрация альдостерона в 3 раза больше у собак ($p < 0,01$), уровень тироксина и трийодтиронина достоверно выше у щенков ($p < 0,05$). Обращают на себя внимание индивидуальные различия этого хронопоказателя у взрослых животных: по кортизолу в 3 раза (6,9—23,8 нг/мл),

Средний уровень и амплитуда циркадианного ритма гормонов надпочечников и щитовидной железы у взрослых собак и щенков

Гормон	Средний уровень	Амплитуда	% амплитуды
	$M \pm m$		
Щенки			
Кортизол	18,1 ± 0,58 (17,5—19,0)	7,52 ± 0,47	41,5
Альдостерон	1,06 ± 0,06 (0,8—1,3)	0,80 ± 0,11	77,4
Тироксин	2,54 ± 0,10 (2,0—1,3)	1,24 ± 0,10	48,8
Трийодтиронин	1,79 ± 0,15 (1,3—3,2)	0,92 ± 0,05	51,4
Собаки			
Кортизол	16,8 ± 1,85 (6,9—23,8)	19,4 ± 3,5	115,5
Альдостерон	3,41 ± 0,20 (1,9—5,1)	1,93 ± 0,40	56,6
Тироксин	1,95 ± 0,23 (1,0—4,0)	1,48 ± 0,40	75,9
Трийодтиронин	1,40 ± 0,16 (0,4—3,0)	1,38 ± 0,37	97,9

Примечание. В скобках — интервал индивидуальных различий среднесуточного уровня.

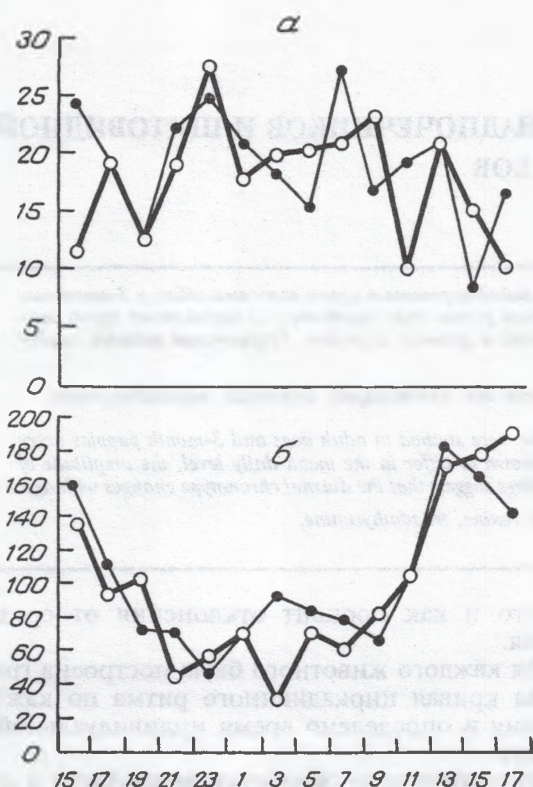


Рис. 1. Суточная динамика уровня кортизола (а) и альдостерона (б) в крови 2 щенков.

По осям ординат: а — уровень кортизола (в нг/мл); б — уровень альдостерона (в нг/мл); по осям абсцисс здесь и на рис. 2—4 — время суток (в ч).

по трийодтирону в 7 раз (0,4—3 мкг/дл). У щенков индивидуальные среднесуточные уровни кортизола и альдостерона различаются весьма незначительно, уровни гормонов щитовидной железы имеют большие индивидуальные различия, особенно уровень трийодтиронина (как и у взрослых животных).

Возрастное различие второго хронопоказателя циркадианного ритма — амплитуды (абсолютные величины) было отмечено при определении концентрации гормонов надпочечников: амплитуда кортизола почти в 2,6 раза, а альдостерона — в 2,4 раза больше у взрослых собак, чем у щенков ($p < 0,01$). Амплитуда ритма гормонов щитовидной железы достоверно не различается у животных разного возраста.

Расчетная величина амплитуды в процентах от среднесуточного уровня дает возможность не только проследить взаимосвязь среднего уровня и величины колебаний, но и оценить степень лабильности ритма (степень адаптивной способности организма [8]) в исследуемый возрастной период. Из данных таблицы следует, что амплитуда кортизола у взрослых собак составляет 115,5%, тогда как у щенков она в 2,5 раза меньше и составляет 41,5%, при этом среднесуточные уровни гормона у собак разного возраста достоверно не различаются. Это свидетельствует о том, что суточные колебания глюкокортикоидной функции у взрослых животных более значимы, тем самым обеспечивается большая адаптивная способность организма. Амплитуда второго гормона надпочечников — альдо-

стерона, выраженная в процентах, у щенков выше в 1,4 раза, при этом среднесуточный уровень у них в 3 раза ниже, чем у собак. Следовательно, суточный ритм минералокортикоидной функции надпочечников у неполовозрелых животных более лабильный, характеризуется выраженным напряжением, что, по-видимому, обеспечивает оптимальное функционирование обменных процессов у животных раннего возраста.

Процент амплитуды циркадианного ритма гормонов щитовидной железы выше у взрослых животных (тироксина — в 1,5 раза, а трийодтиронина — в 1,9 раза), при этом средний уровень гормонов достоверно выше у щенков, что свидетельствует о больших адаптивных возможностях функционирования этой эндокринной железы у половозрелых животных.

Для выявления возрастных различий суточного ритма гормонов по времени акрофазы было проведено сравнение индивидуальных хронограмм у 2 групп животных.

В качестве примера представлена динамика концентрации гормонов у щенков (рис. 1, 2) и взрослых собак (рис. 3, 4). Видно, что время акрофаз разных гормонов у животных разного возраста различается. Так, ритм кортизола у взрослых животных четко выражен с акрофазой в 17—19 ч. Обращает на себя внимание вторичное повышение уровня кортизола в 1 ч. У щенков акрофаза кортизола не выявлена, но отмечены периодические 6—8-часовые (ультрадиантные) колебания. Циркадиантные колебания уровня альдостерона у взрослых животных синфазны с колебанием уровня кортизола, т. е. максимум концентрации имеет место в

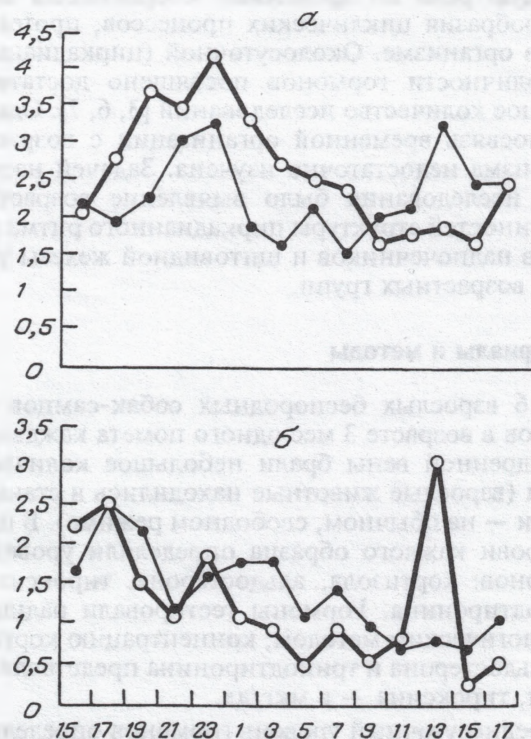


Рис. 2. Суточная динамика уровня тироксина (а) и трийодтиронина (б) в крови 2 щенков.

По осям ординат здесь и на рис. 4: а — уровень тироксина (в мкг/дл); б — уровень трийодтиронина (в нг/мл).

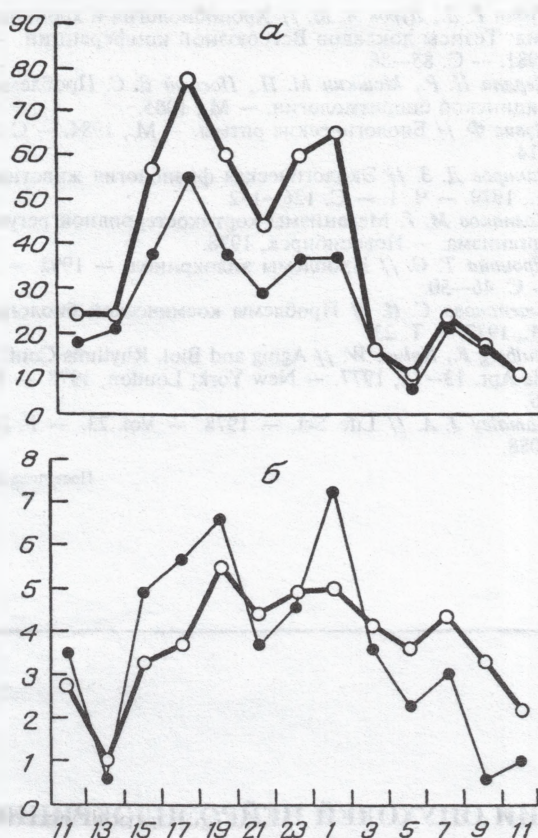


Рис. 3. Суточная динамика уровня кортизола (а) и альдостерона (б) в крови 2 взрослых собак.

По осям ординат: а — уровень кортизола (в нг/мл); б — уровень альдостерона (в нг/мл).

17—19 ч и в 1 ч. У щенков акрофазу наблюдали в 15—17 ч, т. е. на 2 ч раньше по сравнению со взрослыми животными, а в 1-й половине ночи зарегистрировано незначительное увеличение уровня гормона.

Динамика уровня тироксина и трийодтиронина у взрослых собак весьма сходна, однако время акрофазы отличается на 2 ч: максимальную концентрацию тироксина наблюдали в 17—19 ч, а трийодтиронина — в 15 ч (2-й пик уровня обоих гормонов щитовидной железы приходится на 3—5 ч).

У щенков акрофаза тироксина имеет место в 23 ч, т. е. на 5—7 ч позже, чем у взрослых собак. Максимальная концентрация трийодтиронина отмечена в 17—19 ч, т. е. также на 2—4 ч позже, чем у взрослых животных.

Таким образом, видно, что циркадианный ритм гормонов надпочечников и гормонов щитовидной железы различается и по времени акрофаз у животных разного возраста.

Известно, что в процессе онтогенеза формируется временная организация различных функций и состояний организма. Онтогенез каждой отдельной функции включает в себя появление и последующее изменение ее ритмичности. Возрастные изменения околосуточной активности некоторых физиологических систем состоят в постепенном увеличении амплитуды колебаний, увеличении фазы покоя и уменьшении фазы активности, урежении колебаний [1, 7]. Данные настоящей работы по

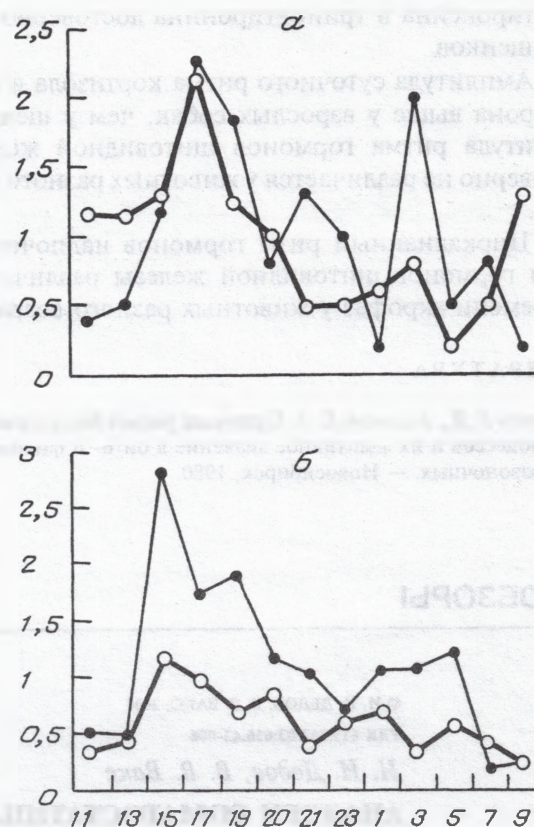


Рис. 4. Суточная динамика тироксина (а) и трийодтиронина (б) в крови 2 взрослых собак.

изучению суточного ритма гормонов у собак согласуются с результатами исследования возрастных изменений циркадианного ритма некоторых морфофункциональных показателей у крыс, у которых на ранних этапах постнатального онтогенеза наблюдается высокая доля ультрадианных составляющих (в нашем исследовании — ультрадианные колебания кортизола у щенков) [1].

По мнению Г. Д. Губина [1, 2], наиболее выраженное увеличение амплитуды циркадианных ритмов происходит в молодом и зрелом возрасте.

Результаты настоящего исследования показывают, что становление циркадианных гормональных ритмов в онтогенезе представляет собой сложный процесс. При этом с возрастом могут быть периоды, в которых наблюдается как увеличение, так и уменьшение среднесуточного уровня гормонов. Неоднозначно может меняться и амплитуда суточного ритма: она может либо увеличиваться, либо уменьшаться.

Таким образом, формирование циркадианного ритма активности надпочечников и щитовидной железы у животных связано с изменением всех хронопоказателей: среднепериодического уровня, амплитуды и фазы.

Выводы

1. Среднесуточный уровень кортизола не различается у собак разного возраста, концентрация альдостерона в 3 раза больше у взрослых собак, уро-

вень тироксина и трийодтиронина достоверно выше у щенков.

2. Амплитуда суточного ритма кортизола и альдостерона выше у взрослых собак, чем у щенков. Амплитуда ритма гормонов щитовидной железы достоверно не различается у животных разного возраста.

3. Циркадианный ритм гормонов надпочечников и гормонов щитовидной железы различается по времени акрофаз у животных разного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губин Г. Д., Герловин Е. Т. Суточные ритмы биологических процессов и их адаптивное значение в онто- и филогенезе позвоночных. — Новосибирск, 1980.

2. Губин Г. Д., Дуров А. М. // Хронобиология и хронопатология: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. — М., 1981. — С. 85—86.
3. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Посный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии. — М., 1985.
4. Дэвис Ф. // Биологические ритмы. — М., 1984. — С. 292—314.
5. Закиров Д. З. // Экологическая физиология животных. — Л., 1979. — Ч. 1. — С. 126—132.
6. Колпаков М. Г. Механизмы кортикостероидной регуляции организма. — Новосибирск, 1978.
7. Пронина Т. С. // Проблемы эндокринологии. — 1992. — № 5. — С. 46—50.
8. Степанова С. И. // Проблемы космической биологии. — М., 1977. — Т. 23.
9. Halberg F., Nelson W. // Aging and Biol. Rhythms Conf. Florida Apr. 13—15, 1977. — New York; London, 1978. — P. 5—56.
10. Ramaley J. A. // Life Sci. — 1978. — Vol. 23. — P. 2079—2088.

Поступила 20.06.03

♦ ОБЗОРЫ

© И. И. ДЕДОВ, В. В. ВАКС, 2004

УДК 615.357.03:616.43-006

И. И. Дедов, В. В. Вакс

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биологии и функционального значения соматостатиновых рецепторов (pCCT) в различных опухолях человека. Наличие функциональных pCCT в опухолях имеет клиническое значение, включающее в себя возможность, во-первых, контролировать гормональную гиперсекрецию и соответствующую клиническую симптоматику с помощью лечения аналогами соматостатина (CCT); во-вторых, проводить CCT-сцинтиграфию, позволяющую *in vivo* устанавливать CCT-позитивные опухоли и их метастазы, и, в-третьих, осуществлять pCCT-целевую радиотерапию, используя меченные радиоактивными изотопами аналоги CCT [26].

Аналоги CCT связываются преимущественно с подтипом 2 pCCT и успешно контролируют гормональную гиперсекрецию у больных с акромегалией, опухолями островковых клеток поджелудочной железы и карциноидами, а также в некоторых случаях приводят к уменьшению объема опухоли или сдерживанию ее прогрессии. Возможности лечения опухолей нейроэндокринной системы (НЭО) современными аналогами CCT, доступными в настоящее время для практических врачей Российской Федерации, мы и рассмотрим в настоящей статье.

Гипоталамический фактор, регулирующий секрецию соматотропного гормона (СТГ), названный соматостатином, был описан в 1973 г. учеными из Калифорнии. CCT представляет собой цикличе-

ской формы полипептид, состоящий из 14 аминокислот (CCT-14), и является нейротрансмиттером в центральной нервной системе, а также нейрогормоном. CCT ингибирует многие физиологические реакции в разных органах аутокринным, паракринным и/или нейрональным путем. Действия CCT опосредуются специфическими рецепторами (pCCT), наличие которых продемонстрировано в различных областях головного мозга, передней доле гипофиза, эндокринной и экзокринной частях поджелудочной железы, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в тканях иммунной системы, а также во многих НЭО (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления pCCT в НЭО [1]

Опухоль	Частота выявления, %	Число опухолей, имеющих рецепторы/общее число опухолей
Гастронома	100	12/12
Глюкагонома	100	3/3
Мелкоклеточный рак легкого	100	34/34
Параганглиома	100	33/33
Карциноид	96	69/72
Нейробластома	89	8/9
Феохромоцитомы	86	12/14
Опухоли гипофиза	75	21/28
Медуллярная карцинома щитовидной железы	71	20/28
Инсулинома	61	14/23