

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРЕССА

Л.А.Бабаян, Ю.М.Погосян, С.А.Шастун

*/Центральный клинический военный госпиталь МО РА,
Российский университет дружбы народов, Москва/
Ереван, Мурацана, 115*

Ключевые слова: стрессорный фактор, биоритмы

Проблема стресса с системных позиций тесно связана с индивидуальной реакцией каждого организма на однотипные стрессоры [5]. Хронобиологические исследования показывают, что многие патологические процессы сопровождаются нарушением временной организации физиологических функций и свидетельствуют о существовании индивидуальной временной особенности организма [1]. Вместе с тем до сих пор при изучении стресса не использовались в комплексе системный и биоритмологический подходы.

В настоящей работе приводится наш опыт применения биоритмологического подхода к выявлению роли длительно действующих стрессорных факторов на циркадианную ритмику различных звеньев водноминеральной гомеостатической системы.

Материал и методы

Работа выполнена на кроликах-самцах породы шиншилла. Первая серия экспериментов проведена на интактных животных (15 кроликов массой $2608,0 \pm 96,0$ г). Во второй серии (20 кроликов массой $2600,0 \pm 87,0$ г) воспроизводили стресс посредством ежесуточной 1,0–1,5-часовой иммобилизации (в течение 2 недель) кроликов к станку с одновременным нанесением электрических раздражений задней конечности (частота 100 Гц, продолжительность 1 мс, сила тока 5–20 мА) [2]. Иммобилизация и одновременное электрокожное раздражение в разные сутки проводились в разные часы. У всех животных во II серии, начиная с 12-х суток воспроизведения стресса, в течение 2–3 суток с 4-часовыми интервалами забирали кровь из ушной вены, а также 4-часовые порции мочи. Все животные находились в индивидуальных клетках с обычным рационом питания и имели свободный доступ к воде. Об активации гипоталамо-надпочечниковой системы судили по возрастанию мезора и амплитуды ритмов кортикостерона крови. Методом электронной микро-

скопии [6] проводился контроль за состоянием структуры сердечной мышцы.*

Количественное определение макро- и микроэлементов проводилось на атомно-абсорбционном спектрометре Перкин-Эльмер модель-4000 с графитовым ЭТА (США). Количественное определение кортикостерона в плазме крови проводилось методом радиоиммунологического анализа (набор РИН-В- ^3H). Для определения минералов крови проводилась предварительная минерализация органических веществ. Сбор и обработка образцов, приготовление стандартов, мытье посуды осуществляли согласно требованиям, предъявляемым к проведению анализов минеральных веществ [4,9].

Для оценки параметров ритмов использованы нелинейный метод наименьших квадратов и метод оценки повторяемости фрагментов исследуемой кривой, основанный на дисперсионном анализе [3]. Математические расчеты проведены на персональном компьютере IBM PC/AT. Ритмы группировались согласно международной классификации [7,8]. Ритмы с периодом в интервале от 3 до 20 ч принимались за ультрадианные, от 20 до 28 ч — за циркадианные, от 28 до 96 ч — за инфрадианные.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у интактных животных статистически достоверные ритмы кортикостерона и минералов крови составляют 80%, а экскреция минералов с мочой — 74% (табл.1). При этом среди достоверных ритмов доминируют ритмы циркадианного диапазона (соответственно 75 и 91% для показателей крови и мочи). У интактных животных соотношение амплитуда/мезор ритмов минералов крови меньше, чем мочи. Благодаря широким пределам колебаний экскреции минералов с мочой колебания их в плазме крови меньше.

Обобщая данные ритмологических исследований водно-минеральной системы, можно заключить, что большинству интактных животных присущи циркадианные ритмы водно-минерального гомеостаза с внутренней синхронизацией по периоду между ритмами отдельных показателей и с определенной величиной мезоров и амплитуд. Акрофазы ритмов носят индивидуальный характер и неоднозначны. При этом необходимо отметить 6–12-часовую разность между акрофазами одного и того же показателя водно-минерального гомеостаза в плазме крови и моче.

* Морфологическим исследованием в миокарде определены явления выраженной гетерогенности митохондрий, отек сарколеммы, большое количество митохондрий в состоянии набухания. Матрикс митохондрий характеризуется очагами просветления и гомогенизации. Кристы митохондрий находятся в состоянии набухания и фрагментации. Наружная мембрана многих митохондрий разрушена, в миоцитах отмечаются участки пересокращения. Мембраны ядер клеток инвагинированы с явлениями маргинации. Отмечена также фрагментация ядер; в ядрах наличие 2–3 ядрышек. В миоцитах наблюдается скопление лизосом. В околоядерном пространстве — агранулярное СПР. Необходимо отметить наличие огромного количества гранул гликогена как в виде отдельных гранул, так и крупных скоплений.

Таблица 1

Мезор и амплитуда ритмов минералов и кортикостерона плазмы (п), эритроцитов (э), экскреции минералов с мочой (м) и ультра- (У), цирка - (Ц) и инфрадианное (И) распределение (в %) статистически достоверных (Д) ритмов у интактных животных

Показатель		Д	У	Ц	И	Мезор	Амплитуда	А/М %
Объем мочи	м	80	12	88	0	257,6±20,3	223,1±16,2	86,6
Натрий	п	70	14	86	0	130,5±0,87	3,78±0,67	2,9
	э	80	0	100	0	22,8±0,7	4,70±0,50	20,6
	м	70	0	100	0	2,42±0,18	2,65±0,14	110,0
Калий	п	100	10	60	30	4,90±0,12	0,57±0,09	11,6
	э	80	0	100	0	75,50±3,40	6,50±0,70	8,6
	м	70	0	100	0	15,80±0,39	16,53±1,15	105,0
Натрий/калий	п	60	17	83	0	27,60±0,67	4,30±0,30	
	э	100	20	80	0	0,30±0,02	0,10±0,02	
	м	70	14	86	0	0,27±0,03	0,26±0,06	
Кальций	п	90	22	56	22	2,50±0,04	0,40±0,01	16,0
	м	70	0	100	0	69,30±5,76	76,90±3,84	111,6
Магний	п	80	12	76	12	1,40±0,05	0,30±0,02	21,4
	м	70	0	100	0	57,70±11,54	50,0±7,69	86,6
Медь	п	80	25	75	0	11,40±0,60	2,10±0,23	18,4
	м	75	0	84	16	0,12±0,02	0,14±0,02	116,2
Цинк	п	70	0	86	14	23,20±0,80	5,60±0,70	24,1
	м	80	25	75	0	1,61±0,13	1,65±0,31	102,3
Кортикостерон	п	80	0	63	37	23,0±2,50	18,8±2,8	81,7
Всего	п+э	80	12	75	13			
Всего	м	74	7	91	2			

Примечание. Здесь и в табл. 2 мезор и амплитуда ритмов экскреции мочи и минералов рассчитаны на 100 г массы тела. Мезор и амплитуда определялись в следующих единицах: натрий, калий (п,э), кальций, магний (п) - ммоль/л, медь, цинк (п) - мкмоль/л; кортикостерон (п) - нмоль/л; объем мочи - мл/ч; натрий, калий (м) - мкмоль/ч; кальций, магний, медь, цинк (м) - нмоль/ч.

Таблица 2

Мезор и амплитуда ритмов минералов и кортикостерона плазмы (п), эритроцитов (э), экскреции минералов с мочой (м) и ультра- (У), цирка- (Ц) и инфрадианное (И) распределение (в %) статистически достоверных (Д) ритмов у животных при хроническом стрессе

Показатель		Д	У	Ц	И	Мезор	Амплитуда	А/М %
Объем мочи	м	50	0	25	75	226,9±7,7	200,0±3,1	88,1
Натрий	п	50	40	0	60	133,9±1,6	6,4±1,27	4,7
	э	40	100	0	0	24,9±1,0	3,7±0,7	14,8
	м	50	25	25	50	4,23±0,51 ^{xxx}	2,52±0,5	59,6
Калий	п	70	29	57	14	4,4±0,3	0,52±0,05	11,8
	э	40	50	0	50	82,3±3,4	4,7±1,0	5,7
	м	75	33	50	17	16,63±2,69 ^x	10,3±2,69 ^x	62,8
Натрий/калий	п	70	14	43	43	31,8±1,99 ^x	5,2±0,59	
	э	40	50	50	0	0,3±0,01	0,5±0,001	
	м	63	0	40	60	0,28±0,06	0,18±0,06	
Кальций	п	80	0	0	100	2,2±0,21	0,4±0,03	18,2
	м	63	20	20	60	34,2±1,53 ^{xxx}	224,6±4,61 ^{xxx}	71,9
Магний	п	60	33	0	67	1,3±0,07	0,2±0,02 ^{xx}	15,3
	м	50	0	25	75	65,38±15,4	53,8±11,5	82,3
Медь	п	70	14	43	43	11,4±1,3	2,8±0,2 ^x	24,5
	м	50	0	25	75	0,17±0,02 ^{xx}	0,13±0,03	76,0
Цинк	п	60	17	0	83	24,5±0,7	5,6±0,6	22,8
	м	62	60	0	40	2,11±0,22 ^{xx}	1,48±0,32	70,2
Кортикостерон	п	70	0	0	100	33,3±2,20 ^{xx}	30,9±2,30 ^{xx}	92,8
Всего	п+э	61	23	21	56			
Всего	м	57	19	27	54			

Примечание. x – P<0,05; xx – P<0,01; xxx – P<0,001, рассчитаны по отношению к данным интактных животных.

Под влиянием длительно воздействующих стрессорных факторов водно-минеральная система реорганизует временную структуру функций своих частей (табл.2), заключающуюся в трансформации циркадианного периода в непериодические колебания либо в формировании в основном инфрадианной ритмичности (соответственно для показателей крови и мочи 56 и 54%), а цирка- и ультрадианнные ритмы соответственно составляют 21, 27% и 23, 19%; изменяются величины некоторых мезоров и амплитуд. При этом достоверные ритмы кортикостерона в 100% случаев находятся в инфрадианном диапазоне, а его мезор и амплитуда статистически достоверно больше ($P < 0,01$), чем у интактных животных (табл. 1, 2). Весьма примечательно, что при стрессе не изменяются мезоры ритмов минералов плазмы и эритроцитов (табл.1, 2), т.е. сохраняется относительное постоянство концентрации минералов во вне- и внутриклеточных пространствах организма.

Сопоставляя литературные данные с нашими результатами, можно предположить, что в результате нейроэндокринных изменений, вероятно, и изменений их временной структуры идет реорганизация не только циркадианной хроноструктуры экскреции натрия, калия, меди, цинка, но и области доверительных интервалов колебаний их мезоров и амплитуд (табл. 1, 2).

Результаты проведенных исследований дают основание для выделения комплекса реакций водно-солевой гомеостатической системы в качестве защитной реакции к действию повреждающих факторов. Сущность их состоит в реорганизации циркадианной ритмики системы. Она носит неоднозначный характер в различных звеньях водно-солевой системы. Так, если ритмика показателей водно-солевого гомеостаза крови характеризуется изменениями только периода и амплитуды, то эфферентного звена — изменениями периода, мезора и амплитуды. Логично предположить, что благодаря чрезмерной лабильности параметров ритмов эфферентного звена водно-солевой системы сохраняется константность мезоров водно-солевого гомеостаза крови. Именно константность мезоров ритмов показателей водно-солевого гомеостаза крови и чрезмерная лабильность параметров ритмов исполнительного аппарата делают водно-солевую систему точным механизмом, обеспечивающим на основе принципа саморегуляции устойчивость показателей водно-солевого гомеостаза организма при действии повреждающих факторов.

Выявленные нами инфра-, цирка-, ультрадианнные ритмы, а также непериодические колебания свидетельствуют об индивидуальности реакций водно-минеральной системы животных на стрессорные воздействия.

Таким образом, проведенные исследования способствуют выявлению особенностей циркадианной организации водно-минеральной системы, более тонких механизмов ее устойчивости к действию повреждающих факторов при экспериментальном стрессе.

Поступила 06.09.96

Ուսումնասիրված է ջրաաղային հոմեոստատիկ համակարգի չափանիշների, ռիթմների առանձնահատկությունները փորձարարական խրոնիկական ստրեսի ժամանակ: Հաստատված է, որ ինտակտ ճագարների մոտ ջրաաղային հոմեոստատիկ համակարգի ցուցանիշները ունեն շրջօրյա ռիթմաբանական կառուցվածք: Փորձարարական ստրեսի ժամանակ տեղի է ունենում ջրաաղային համակարգի էֆերետ օրգանի ռիթմների չափանիշների պարբերականության, մեզորի ամպլիտուդի և ակտիվացման փոփոխություններ: Հայտնաբերված է, որ խրոնիկական ստրեսի ժամանակ արյան ջրաաղային փոխանակության ցուցանիշների ռիթմների մեզորները հավաստիորեն չեն տարբերվում ինտակտ կենդանիների մոտ ստացված տվյալներից: Աշխատանքի արդյունքները թույլ չեն տալիս ձևակերպել կոնցեպցիա, համաձայն որի ջրաաղային հոմեոստատիկ համակարգի ցուցանիշների ռիթմների չափանիշների փոփոխությունները ստրեսի ժամանակ կրում են հարմարողական-պաշտպանողական բնույթ և ուղղված են օրգանիզմի արտա- և ներքջջային տարածություններում էլեկտրոլիտների և միկրոէլեմենտների մակարդակի հարաբերական կայունության պահպանմանը:

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF STRESS

L.A.Babayan, Yu.M.Poghossian, S.A.Shastun

The rhythms of water-salin homeostatic system parameters in intact rabbits under the influence of stress are studied in the present paper. In intact rabbits the rhythms of water-saline system parameters are circadian. In rabbits under the action of stress electrolytes and trace elements rhythm changes take place. The research results give reason to consider the complex reactions of water-saline homeostatic system as a protective reaction to the action of damaging factors.

The rhythms of water-saline system parameters are circadian. In rabbits under the action of stress electrolytes and trace elements rhythm changes take place. The research results give reason to consider the complex reactions of water-saline homeostatic system as a protective reaction to the action of damaging factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. В кн.: Современные аспекты биоритмологии. М., 1992, с.3.
2. Варпанетов Б.А., Бондаренко Л.А., Трандофилов Г.М. Физиол. журнал, 1984, 2, с. 243.
3. Крицян Э.М. Хронобиология и хрономедицина (тр. Всесоюз. конф.). Уфа, 1985, с. 36.
4. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. М., 1976.
5. Судаков К.В. Вестник АМН СССР, 1988, 7, с. 11.
6. Фролов В.А., Пухляко В.П. Морфология митохондрий кардиомиоцита в норме и патологии. М., 1989.
7. Carandente F. Chronobiologia, 1984, 11, p. 313.
8. Halberg F., Carandente F. et al. Chronobiologia, 1977, p. 191.
9. Mertz W. Clin. chim., 1975, 21, p. 468.