

*А. А. Антоненко*  
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ПРИ НАРУШЕНИИ  
ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ**

*Научный руководитель канд. мед. наук Н.А. Юзефович  
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.A. Antonenko*  
**MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE ORGANS AT DISORDERS OF CIRCA-  
DIAN RHYTHMS**

*Tutors: assistant professor N.A. Yuzefovich  
Department of Histology, Cytology and Embryology  
Belarusian State Medical University*

**Резюме.** Циркадные ритмы - биологические ритмы, период работы которых составляет 24 часа. Они задают определённую ритмичность (такт) работе отдельных клеток, тканей, органов и систем, обеспечивая и поддерживая гомеостаз организма в целом. При нарушении их регуляции (десинхронозах) происходит сбой ритма работы организма человека. В статье описываются морфофункциональные особенности некоторых органов и тканей при десинхронозах.

**Ключевые слова:** циркадные ритмы, десинхроноз, нарушения органов.

**Resume.** Circadian rhythms - biological rhythms, the period of which is 24 hours. They set a certain rhythm in the work of individual cells, tissues, organs and systems, ensuring and maintaining the homeostasis of the body. In case of disease of their regulation (desynchronosis), there is a failure of the rhythm of the human body. The article describes the morphofunctional features of some organs and tissues with desynchronosis.

**Keywords:** circadian rhythms, desichronosis, organ disorders.

**Актуальность.** Циркадные ритмы - колебания различных показателей организма, имеющих период 24 часа. В основе работы циркадных ритмов лежит экспрессия определённых генов, продукты которых образуют димеры и осуществляют репрессию (тормозят) этих же генов. Димеры индуцируют выброс норадреналина через шейные ганглии. Норадреналин в свою очередь индуцирует синтез мелатонина эпифизом, после чего человек засыпает. После пробуждения образующееся тормоза для генов распадаются под воздействием внешнего экологического сигнала, одним из которых для человека и многих других организмов является свет, который попадет на сетчатку глаза после пробуждения. В период бодрствования вместо мелатонина эпифизом синтезируется серотонин. Таким образом, задаётся определённый такт работе отдельных клеток, тканей и органов, обеспечивается гомеостаз организма в целом [1].

Нарушение регуляции суточных ритмов бывает врождённым и приобретённым. Однако врождённые нарушения малоизвестны и могут быть искусственно получены при выключении генов циркадных ритмов. Чаще всего распространены приобретённые нарушения циркадных ритмов, например, при сдвиге в рабочем графике, нарушении питания и режима сна, частых переездах и перелётах, низкой физической активности. Все эти сдвиги суточных ритмов не только вызывают изменения функционального характера, но и приводят к формированию структурных отличий, что находит своё отражение в изменении морфологии различных органов. В ряде случаев при нарушении циркадных ритмов структурно-функциональных изменений на уровне

органов и систем может не происходить. Однако в определённых условиях может повышаться способность органов к повреждению.

Таким образом, изучение десинхронозов и возможная их коррекция является актуальной проблемой.

Цель работы: изучить и проанализировать морфологические изменения в органах при нарушении регуляции циркадных ритмов.

**Задачи:**

1. Изучить циркадные ритмы и их связь с работой органов и систем
2. Изучить морфологические особенности органов и тканей при нарушении циркадных ритмов

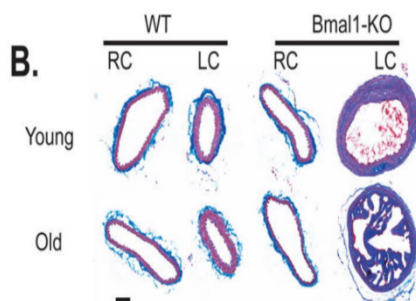
**Материалы и методы.** В результате анализа литературных данных были изучены:

1. Циркадные ритмы, их взаимосвязь с работой органов и систем
2. Последствия нарушения работы циркадных ритмов на гистологическом уровне у мышей, мутантных по циркадным ритмам:
  - общий сравнительный анализ здоровых мышей и мышей, мутантных по циркадным ритмам [6];
  - нарушенное образование гликогена у мышей с мутацией гена циркадных ритмов «Clock» [5], а также гена, сопряжённого с циркадными ритмами «CREBH» [3];
  - нарушенная сосудистая регенерация и повышенный тромбоз в условиях десинхроноза [4];
  - повышенное поражение органов мышей при воздействии радиации [2];
  - сильное поражение печени после хронического воздействия токсикантов [8];
  - повышенная склонность к атеросклерозу у здоровых мышей и мышей, мутантных по гену «Clock» [7].

**Результаты и их обсуждение.**

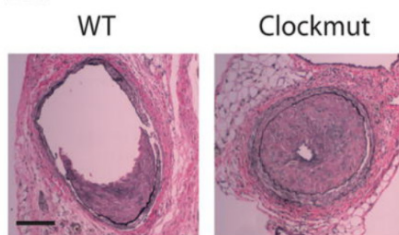
Мыши, мутантные по циркадным ритмам, по сравнению со здоровыми мышами меньше последних, имеют более низкую массу тела и отдельных органов, меньшую выживаемость, а также маленькую толщину мышечных волокон.

На рисунке представлены гистологические срезы лигированных сосудов после регенерации в условиях искусственного десинхроноза у мышей с мутацией гена циркадных ритмов «Bmal1» по сравнению со здоровыми мышами (рисунок 1).



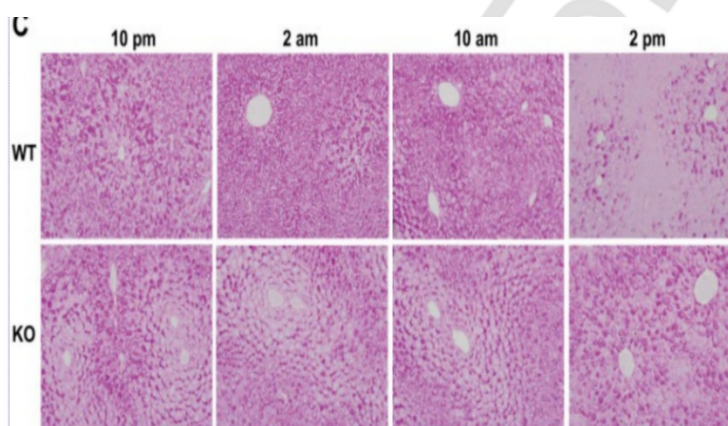
**Рис. 1** – Сравнительный анализ регенерации сосудов в условиях десинхроноза у здоровых мышей (WT – wild type) и мутантных по гену циркадных ритмов «Bmal1»

У мутантных мышей регенерация нарушена: сосудистая стенка сильно утолщена и происходит разрастание интимы. У мышей, мутантных по гену «Clock» при аналогичном эксперименте наблюдается повышенный тромбоз (рисунок 2).



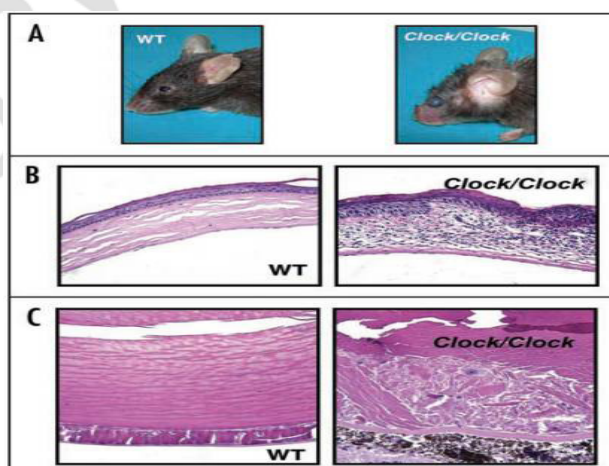
**Рис. 2** – Сравнительный анализ степени тромбоза после регенерации сосудов у здоровых мышей (WT – wild type) и мутантных по гену циркадных ритмов «Clock»

Также показаны суточные срезы печени с окраской на гликоген у здоровых мышей (верхний ряд) и мутантных по гену «CREBH» (нижний ряд) (рисунок 3). У здоровых мышей гликоген ритмично накапливается, достигает пика и затем расходуется, у больных же мышей этот процесс аритмичен и не имеет периодичности.



**Рис. 3** – Срезы и окраска печени на гликоген у здоровых мышей и мышей, мутантных по гену, сопряжённого с циркадными ритмами «CREBH»

После облучения рентгеновскими лучами отмечается поражение органов зрения и кожного покрова у мутантных мышей по сравнению со здоровыми мышами (рисунок 4).

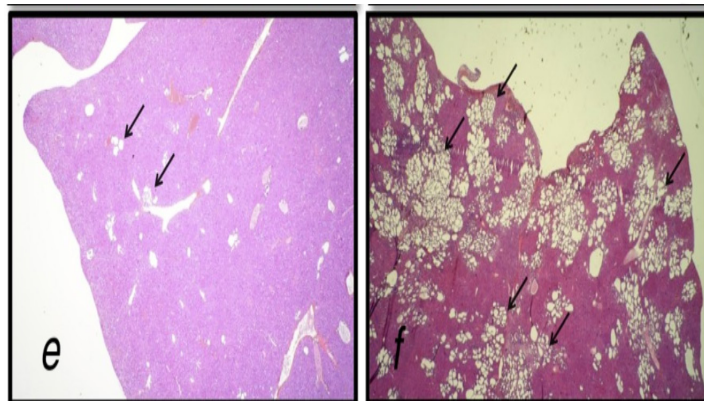


**Рис. 4** – Сравнительный анализ здоровых мышей и мышей (в целом, а также органов зрения), мутантных по циркадным ритмам после облучения рентгеновскими лучам

Проанализированы гистологические срезы роговицы и хрусталика у больных и здоровых мышей. У больных мышей передний эпителий и её основная часть роговицы обильно инфильтрированы лимфоцитами, происходит помутнение хрусталика. У

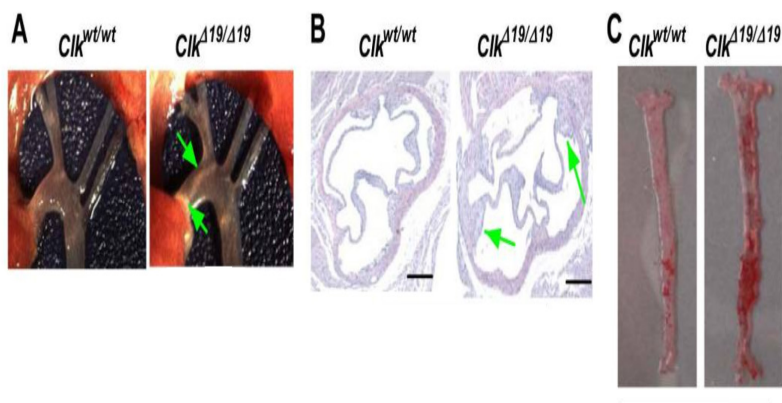
здоровых мышей эти явления почти не проявляются.

Отмечается сильное поражение печени после хронического воздействия диэтилнитрозамина у больных мышей по сравнению со здоровыми мышами. Видны значительные просветления печени в пределах среза, свидетельствующие о поражении большинства печёночных долек. У здоровых мышей данные проявления намного меньше. (рисунок 5).



**Рис. 5** – Сравнительный анализ состояния печени после хронического воздействия диэтилнитрозамином у здоровых мышей (слева) и мышей, мутантных по циркадным ритмам (справа)

Описаны морфологические изменения дуги и нисходящей аорты, а также места перехода сердца в аорту (рисунок 6). У здоровых мышей, помеченных  $Clk^{wt/wt}$ , аорты липидами значительно не инфильтрированы. У мутантных же по циркадным ритмам мышей, помеченных как  $Clk^{\Delta19/\Delta19}$ , аорты обильно инфильтрированы липидами, видны атеросклеротические бляшки, переход сердца в аорту также поражён атеросклерозом (рисунок 6).



**Рис. 6** – Сравнительный анализ склонности к атеросклерозу у здоровых мышей (wt) и мышей, мутантных по гену «Clock».

### Выводы:

1. Циркадные ритмы играют огромнейшую роль для функционирования живых организмов, поддержания гомеостаза на генетическом, гуморальном и клеточном уровнях

2. Для нормальной работы циркадных ритмов необходимы внешние экологические сигналы – свет, пища и др. При нарушении их поступления происходит

сбой ритмов – десинхроноз

3. Десинхронозы приводят к различным изменениям в организме. Эти изменения проявляются нарушением структурных и функциональных характеристик различных органов и систем.

#### Литература

1. Amandine Chaix, Amir Zarrinpar and Satchidananda Panda, The circadian coordination of cell biology [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5057284/>
2. Marina P. Antoch, Victoria Y. Gorbacheva, Olena Vykhovanets, Illia A. Toshkov, Roman V. Kondratov, Anna A. Kondratova, Choogon Lee, and Alexander Yu. Nikitin, Disruption of the circadian clock due to the Clock mutation has discrete effects on aging and carcinogenesis [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744375/>
3. Hyunbae Kim, Ze Zheng, Paul D. Walker, Gregory Kapatos, and Kezhong Zhang, CREBH Maintains Circadian Glucose Homeostasis by Regulating Hepatic Glycogenolysis and Gluconeogenesis [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492176/>
4. Ciprian B. Anea, MD, Maoxiang Zhang, PhD, David W. Stepp, PhD, G. Bryan Simkins, BS, Guy Reed, MD, David J. Fulton, PhD, and R. Daniel Rudic, PhD, Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2761686/>
5. Ryosuke Doi, Katsutaka Oishi, and Norio Ishida, CLOCK Regulates Circadian Rhythms of Hepatic Glycogen Synthesis through Transcriptional Activation of Gys2 [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903367/>
6. Roman V. Kondratov, Anna A. Kondratova, Victoria Y. Gorbacheva, Olena V. Vykhovanets, and Marina P. Antoch, Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1522083/>
7. Xiaoyue Pan, PhD, Xian-Cheng Jiang, PhD, and M. Mahmood Hussain, PhD, Impaired Cholesterol Metabolism and Enhanced Atherosclerosis in Clock Mutant Mice [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897228/>
8. Ali Mteyrek, Elisabeth Filipski, Catherine Guettier, Malgorzata Oklejewicz, Gijbertus T.J. van der Horst, Alper Okyar, Francis Lévi, Critical cholangiocarcinogenesis control by cryptochrome clock genes [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30663>