

УДК 616.61-091:612.014.4

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕЗОРГАНИЗАЦИИ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ*Чиниева Марина Ильинична – старший преподаватель PhD**Нугманова Умида Тахировна – Зв.кафедрой, DCs**Кушаева Дилдора Саидмуратов – доцент кафедры**Кенжаева Хилала Худайбергеновна - старший преподаватель**Набиева Зулайхо Бурхановна - старший преподаватель***Аннотация**

Циркадные ритмы играют ключевую роль в регуляции структурно-функциональной организации почек, обеспечивая суточную вариабельность клубочковой фильтрации, канальцевого транспорта и гормональной активности. Экспериментальная дезорганизация циркадных ритмов, моделируемая изменением светового режима, депривацией сна или фармакологическим воздействием, приводит к выраженным морфологическим и молекулярным изменениям в почечной ткани. В обзоре рассмотрены современные данные о морфофункциональных изменениях почек в условиях циркадной десинхронизации, а так же обсуждаются патогенетические механизмы выявленных изменений.

Ключевые слова: циркадные ритмы, почки, морфология, иммуногистохимия, хронодезадаптация, эксперимент.

Annotatsiya

Sirkadiyal ritmlar buyraklarning strukturaviy-funksional tashkil topishini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi hamda glomerulyar filtratsiya, naychaviy transport va gormonal faollikning sutkalik o'zgaruvchanligini ta'minlaydi. Yorug'lik rejimining o'zgartirilishi, uyqu deprivatsiyasi yoki farmakologik ta'sir orqali modellashtirilgan sirkadiyal ritmlarning eksperimental dezorganizatsiyasi buyrak to'qimasida yaqqol morfologik va molekulyar o'zgarishlarga olib keladi. Ushbu sharhda sirkadiyal desinxronizatsiya sharoitida buyraklarning morfologik va funksional o'zgarishlariga oid zamonaviy ma'lumotlar tahlil qilinib, aniqlangan buzilishlarning patogenetik mexanizmlari muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: sirkadiyal ritmlar, buyraklar, morfologiya, immunogistokimyo, xronodezadaptatsiya, eksperiment.

Abstract

Circadian rhythms play a key role in regulating the structural and functional organization of the kidneys, ensuring circadian variability of glomerular filtration, tubular transport, and hormonal activity. Experimental disruption of circadian rhythms, modeled by alterations in light exposure, sleep deprivation, or pharmacological interventions, leads to pronounced morphological and molecular changes in renal tissue. This review summarizes current data on morphofunctional changes in the kidneys under conditions of circadian desynchronization and discusses the pathogenetic mechanisms underlying the observed alterations.

Keywords: circadian rhythms, kidneys, morphology, immunohistochemistry, chronodesynchronization, experiment.

Введение

Циркадные ритмы представляют собой эндогенные колебания биологических

процессов с периодом около 24 часов, синхронизируемые внешними факторами, прежде всего светом. Центральным регулятором циркадной системы является супрахиазматическое ядро гипоталамуса, однако периферические часы обнаружены практически во всех органах, включая почки. Почки являются высокочувствительным органом к нарушениям временной организации физиологических процессов. Суточные колебания диуреза, экскреции электролитов, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и экспрессии транспортных белков подтверждают тесную связь функции почек с циркадной регуляцией. В последние годы все большее внимание уделяется изучению структурных и молекулярных изменений почечной ткани при нарушении циркадных ритмов, что имеет важное значение для понимания патогенеза хронических заболеваний почек.

Экспериментальные модели дезорганизации циркадных ритмов.

В экспериментальных исследованиях дезорганизация циркадных ритмов достигается несколькими основными способами:

- постоянное освещение или постоянная темнота;
- инверсия светового режима (смена дня и ночи);
- хроническая депривация сна;
- фармакологическое воздействие на мелатонинергическую систему;
- генетические модели с нарушением экспрессии Clock – генов (Per, Cry, Bmal1, Clock).

Наиболее распространённой моделью является содержание лабораторных животных в условиях постоянного освещения, приводящее к подавлению секреции мелатонина и рассогласованию центральных и периферических биологических часов.

Морфофункциональные изменения почек

Морфологические исследования почек при циркадной дезорганизации выявляют комплекс неспецифических, но прогрессирующих изменений.

Изменения клубочкового аппарата

В клубочках отмечают:

- полнокровие капилляров;
- утолщение базальной мембраны;
- расширение мезангиального матрикса;
- очаговая пролиферация мезангиальных клеток

При длительном воздействии факторов десинхронизации возможны признаки начального гломерулосклероза, что указывает на хронизацию повреждения.

Изменения канальцевого эпителия.

Канальцевая система почек проявляет высокую чувствительность к циркадным нарушениям. Описаны:

- вакуольная и зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев;
- снижение высоты эпителиальных клеток;
- дезорганизация щёточной каёмки;

Признаки апоптоза и некробиоза;

Нарушение энергетического обмена и ионного транспорта в канальцах рассматривается как один из ключевых механизмов функциональной недостаточности почек при хронодезадаптации.

Интерстициальные изменения

В интерстиции выявляются умеренный отёк, расширение перитубулярных капилляров и признаки воспалительной инфильтрации. При длительном эксперименте возможно развитие фиброзных изменений.

Иммуногистохимические изменения

Иммуногистохимические изменения позволяют выявить молекулярные

механизмы повреждения почечной ткани при нарушении циркадных ритмов.

Маркеры апоптоза и пролиферации

Установлено повышение экспрессии проапоптотических маркеров (caspase-3, Вах) и снижение антиапоптотических белков (Bcl-2). Одновременно может наблюдаться компенсаторное увеличение экспрессии Ki-67, отражающее активацию регенераторных процессов.

Оксидативный стресс

При циркадной дезорганизации возрастает экспрессия маркеров оксидативного стресса, включая 8-OHdG и iNOS. Это свидетельствует о накоплении активных форм кислорода и повреждении ДНК клеток нефрона.

Воспалительные маркеры

Отмечается усиление экспрессии противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и адгезионных молекул (ICAM -1), что коррелирует с интерстициальной инфильтрацией и сосудистыми нарушениями.

Clock – белки: Существенные изменения выявляются в экспрессии периферических Clock – белков (BMAL1, PER1, CLOCK) в клетках канальцев и клубочков. Их дисрегуляция рассматривается как центральное звено патогенеза структурных нарушений почек.

Патогенетические механизмы

Основными механизмами повреждения почек при дезорганизации циркадных ритмов считаются:

- дефицит мелатонина и утрата его антиоксидантных свойств;
- рассогласование нейроэндокринной регуляции;
- усиление оксидативного стресса;
- активация воспалительных каскадов;
- нарушение экспрессии генов,
- нарушение экспрессии генов, ответственных за клеточный метаболизм и репарацию.

Заключение

Экспериментальная дезорганизация циркадных ритмов приводит к выраженным морфофункциональным и иммуногистохимическим изменениям почек, затрагивающим все структурные компоненты нефрона. Выявленные изменения носят стадийный характер и могут служить морфологической основой для развития хронической почечной патологии. Изучение хронобиологических аспектов нефропатий открывает перспективы для разработки профилактических и терапевтических подходов, основанных на принципах хронотерапии.

Литература

1. Dibner, C., Scgibler U., Albrecht. The mammalian circadian timing system: organization of central and peripheral clock // Annual Review of Physiology. – 2010. – Vol/ 72/ - P. 517 – 549
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. иммуногистохимические методы в современной морфологии // Архив патологии. – 2015.- Т. 77, № 6. – 3-10.
3. Лопаткин Н.А., Кучер Ф.Г. Нефрология; национальное руководство. – М.: ГЕОТАР – медиа, 2014. – 720с
4. American Journal Physiology Recent advances circadian clock and renal function // Am J Physiol Renal Physiol. – 2023.- Обзор механизмов циркадной регуляции в почках (молекулярные Clock – гены и их роль в гомеостазе)
5. Clinical Kidney Journal integrative analysis of the association between circadian rhythm and lupus nephritis // Clin kidney J. - 2025. – Анализ связи циркадных часов с аутоиммунным повреждением почек

6. Литература
7. Anea C.B., et al. circadian clock and the urinary system. American Journal of Rhyiology – Renal Physiology. 2016; 311(1); F – F 60.
8. Douma L. G., Gumz M.L. Circadian clock and the kidney: function and regulation. Clinical Genetic Reviews. 2018; 52(4): 348 - 357
9. Gupta A., et al. Metabolic dysregulation and renal chronodisruption: mechanisms linking circadian disruption to kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2021; 36(11): 2034-2045
10. Hsieh Y.L., et al. Circadian disruption exacerbates renal oxidative stress and tubular injury in metabolic syndrome. Free Radical Biology & Medicine. 2019; 36 (11): 2019; 145: 155 - 167.
11. Арушанян Э.Б. Мелатонин и сахарный и сахарный диабет / Э.Б.Арушанян //Проб. Эндокринолог. – 2012 – Т.58, №3. – С. 40 -43.
12. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспер. и клин.фармакология. – 2012.Т. 75, № 5.- С. 44 – 49.
- Пишак В.П. Почечные эффекты мелатонина у интактных и эпифизэктомированных крыс / В.П.Пишак, Н.И. Кокщук // Физиол.журнал. – 1995 – Т.41, №5 – С. 23 – 26