

Badania chronofarmakologiczne

Dobowe zmiany wrażliwości organizmów na substancje hormonalne i narkotyki

W ostatnich latach niezmiernie dużo uwagi poświęca się badaniom wpływu różnych substancji chemicznych na organizm z uwzględnieniem jego naturalnej rytmiki dobowej. Powstała oddzielna gałąź chronobiologii zwana chronofarmakologią, której zadanie polega między innymi na ustalaniu reakcji organizmu, czy określonych jego tkanek, na tę samą dawkę substancji farmakologicznych stosowanych w różnych porach doby. Zagadnienie to ma ogromne znaczenie praktyczne i różne jego aspekty zostały przedstawione w pracach Reinberga i Halberga (1971), Reinberga (1973) oraz w materiałach zjazdowych przygotowanych przez Schevinga i Halberga (1980).

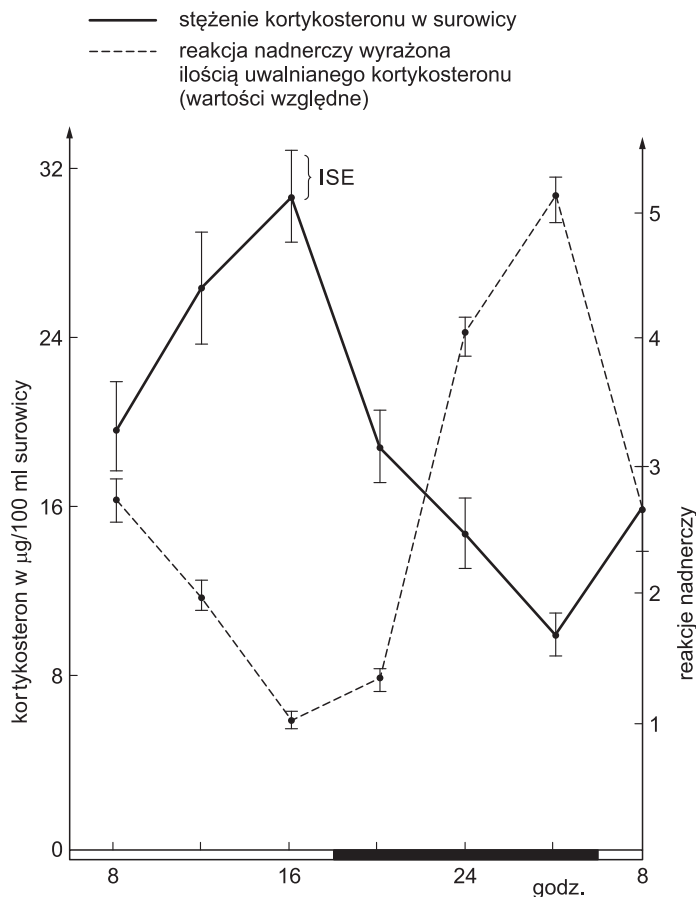
Jednym z przykładów dobowych zmian wrażliwości narządów organizmu na substancje wprowadzone z zewnątrz jest wpływ tej samej dawki hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) na reakcję nadnerczy w warunkach *in vitro* (Ungar i Halberg 1962). W doświadczeniach przeprowadzonych przez tych badaczy określano poziom kortykosteronu uwalnianego w ciągu 2 godzin przez nadnercza pobrane od myszy w różnych okresach doby i inkubowane z tą samą dawką ACTH dodawaną do medium. Nadnercza pobierano od myszy hodowanych w warunkach LD 12:12.

Stwierdzono, że największa wrażliwość nadnerczy wyrażająca się ilością uwalnianego kortykosteronu występuje ok. godziny 4 w nocy, najmniejsza zaś o godzinie 16 w dzień (ryc. 135). Na rycinie tej przedstawiono również dobowe zmiany poziomu kortykosteronu w surowicy krwi tych myszy w warunkach normalnych. Obserwuje się tu również wyraźny rytm dobowy, lecz jego faza jest przesunięta o 180° w stosunku do wrażliwości nadnerczy na działanie ACTH. A więc wtedy, gdy występuje maksymalne stężenie kortykosteronu w surowicy krwi (godz. 16), wtedy reakcja nadnerczy na ACTH w warunkach *in vitro* jest najmniejsza.

Otrzymane wyniki wskazują, że nadnercza posiadają endogenne rytmy dobowych zmian wrażliwości na ACTH, który nie zostaje zakłócony przez wyizolowanie tych narządów z organizmu, a więc po odcięciu wszelkich połączeń nerwowych i humoralnych. Świadczyłyby to również o istnieniu rytmu dobowego procesów metabolicznych nadnerczy.

Z metodycznego punktu widzenia stwierdzenie istnienia zmian dobowych w reakcji narządu w warunkach *in vitro*, z dającymi się przewidzieć zmianami jego stanu fizjologicznego, sugeruje, że tego typu badania mogą znaleźć szersze zastosowanie w endokrynologii.

Podobne badania *in vitro* zostały przeprowadzone na wyizolowanych przedsionkach serca szczurów w celu określenia ich dobowych zmian wrażliwości na działanie acetylocholino (ACh) (Spoor i Jackson 1966). Badacze ci wycinali w różnych okresach doby przedsionki serca szczurów hodowanych w warunkach LD 12:12 (początek światła o godz. 6) i po umieszczeniu ich w płynie fizjologicznym stosowali określoną dawkę ACh. Stwierdzono, że po dodaniu do środowiska ACh w ilości 1 i 10 µg/g



Ryc. 135. Zmiany dobowe stężenia kortykosteronu w surowicy myszy hodowanych w warunkach LD 12:12 (linia ciągła) oraz zmiany wrażliwości nadnerczy w warunkach *in vitro* na tę samą dawkę hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) – linia przerywana. Stopień reakcji nadnerczy określono ilością uwalnianego w jednostce czasu kortykosteronu (wg Ungara i Halberga 1962)

roztworu największe zahamowanie częstotliwości skurczów obserwowano wtedy, gdy przedstonki były wyizolowane o godzinie 11, najmniejsze zaś, gdy narządy te pobierano o godzinie 23.

Innym przykładem ilustrującym dobowe zmiany wrażliwości narządów i tkanek organizmów na substancje hormonalne wprowadzone z zewnątrz jest wpływ adrenaliny i ACh na rytmikę dobową ruchów przedłożądków u przeżuwaczy (Gili 1972). Stwierdzono, że w warunkach LD szybkość ruchów żwacza i czepca jest mniejsza w ciągu nocy niż w ciągu dnia. U krów największe nasilenie ruchów przedłożądków przypada na godziny: 10–11; 16–17. Natomiast wyraźnie zaznaczający się spadek ruchów czepca i żwacza następował w nocy także dwukrotnie w godzinach: 22–24; 2–4 nad ranem.

Wprowadzenie do krwiobiegu tych samych dawek adrenaliny lub acetylocholiny w różnych okresach w ciągu doby powodowało różną reakcję czepca i żwacza