

ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДОБОВИХ РИТМІВ**С. М. Генік**

*Івано-Франківський національний медичний університет;
кафедра загальної хірургії; 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. +380 (342) 52-82-40; e-mail: sgenyk@rambler.ru*

Внутрішній годинник людини функціонує при відсутності зовнішніх сигналів. Система діє завдяки впливу яскравості світла на мелансинові рецептори сітківки ока, що передає інформацію на супрахіазматичне ядро, звідки посилаються сигнали в ендокринні залози, які через гормони регулюють циркадний ритм.

Добові ритми використовуються в науці як універсальний критерій оцінки стану здоров'я людини. Кожен орган має свою лікувальну активність і свій лікувальний час. Швидкість всмоктування і виведення медикаментозних засобів залежить від циркадних ритмів. На цьому ґрунтується оптимальний час прийому різних ліків і попередження кризів.

Ключові слова: *добові ритми, інтенсивність світла, кризові ситуації, гормони, прийом лікарств.*

Кожна людина має внутрішній годинник, який функціонує при відсутності зовнішніх сигналів, довів ще в 1960-х роках німецький фізіолог Юрген Ашофф. Спочатку він проводив експерименти в природних печерах, а пізніше у своєму інституті побудував підземну лабораторію-бункер, ізольований від зовнішнього світу і пристосований для життя двох людей протягом кількох тижнів. Так було доведено, що внутрішній ритм людини дуже близький до сонячної доби і ключову роль в ньому відіграє світло [4, 6, 11].

В залежності від інтенсивності освітлення простору в організмі виробляється або гормон сну – мелатонін, або гормон бадьорості – кортизон. Японські вчені з університету Саппоро протягом року спостерігали циркадні ритми студентів, фіксуючи температуру тіла, концентрацію мелатоніну в крові і слині. Виявилось, що зимою ритми зміщуються в середньому на півтори години, буквально ідучи за змінами в сонячному графіку [5, 11].

В надбудові внутрішнього годинника важлива природа і яскравість світла. Для всіх тварин і людини найважливіші світанкові сутінки. Завдяки такому освітленню у світанкових сутінках людина може більш-менш безболісно просипатись. Коли людині пробують нав'язувати час, який не відповідає сонячному, його організм все одно буде прагнути жити за сонцем. Хоча б тому, що природне світло яскравіше і організм

дуже сприйнятливий до світанку і заходу сонця. Виходячи вранці на вулицю, ми одержуємо сильний сигнал, який підкручує стрілки внутрішніх годинників назад. Однак ввечері продовжуємо собі день штучним світлом і наші внутрішні годинники дещо зміщуються на більш пізній час. Для організму особливо важлива навіть не абсолютна яскравість, а контрастність переходу, тому раніше сонце найефективніше перебудовує наші біологічні годинники [3, 10].

Добовий ритм впливає на всі без виключення обмінні процеси і фізіологічні показники: травлення, синтез і розпад білків, жирів і вуглеводів. Всі вони мають циклічну природу. Концентрація гормонів в крові, артеріальний тиск, пульс, температура тіла також циклічно міняються. Ввечері температура нижча, ніж вдень на 1 градус, а вранці опускається до мінімуму, тому розбудженій вранці людині холодно [1, 6, 12].

Деякі люди схильні засинати вже в 7-9 годині вечора і в 5-ій ранку просинаються, інші, навпаки, не можуть заснути раніше 3-ї години ночі. І в тих, і в інших порушення пов'язане з мутацією годинникових генів. Хоча, генетична схильність в певних межах коригується зовнішніми факторами – способом життя і географією, тобто, суттєво, кількістю світла, яку ми одержуємо вранці і ввечері. Щоб іти в ногу з часом, ми кожен день підводимо стрілки свого внутрішнього годинника [9,13] (рис. 1).

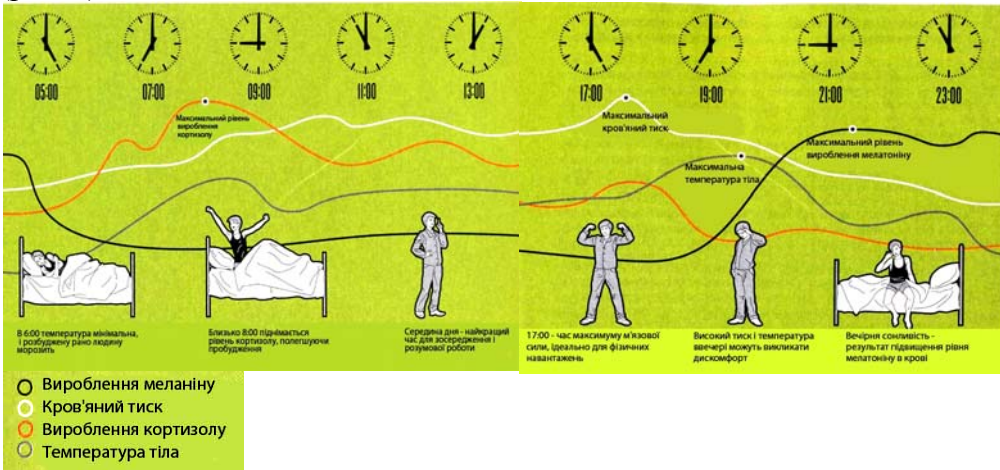


Рис 1. Біологічний годинник. Добові ритми людей, що живуть за сонцем володіють схожою структурою.

Для всіх тварин і людини найважливіші світанкові сутінки. В цей час інтенсивність освітлення перевищує 1 люкс, тобто більше ніж, наприклад, при повному місяці тропіків.

Щоб не заставляло нас жити не за природним часом – позмінна нічна праця, звичка або вказівка чиновників – це погано відбивається на функції організму. Коли зовнішній і внутрішній годинник показує різний час, організм перестає розуміти, що проходить і як йому жити. За

вікном темно, а вже пора вставати. Супрахіазматичне ядро говорить організмові, що час спати, максимум інкретуючи мелатонін, а людина го-тується на роботу. Не дивно, що це приводить до порушення сну і трав-лення [7, 8].

Така неузгодженість внутрішніх ритмів і зовнішнього часу добре відоме мандрівникам. Яскравий приклад таких розладів – акліматизація.

В різних тканинах і органах біологічні годинники ідуть з різною швидкістю і при змінах зовнішнього часу вони перебудовуються також з різною швидкістю. Виходить так, що мозок трансконтинентального мандрівника може пристосуватися до нового часу, а підшлункова залоза буде функціонувати ще по-старому.

Коли молекулярні годинники різних органів дуже розходяться, то порушується багато функцій організму. Цим пояснюється погане самопочуття, нудота і інші проблеми, об'єднані загальним словом «акліма-тизація». І чим більше ми пересікаємо годинних поясів, тим вона важча. Учені з Брістольського університету виявили, що люди, які вимушені часто міняти час, відчувають стрес, що приводить до структурних змін в мозку. І не тільки: наприклад, у стюардес, які здійснюють регулярні міжнародні перельоти, порушується менструальний цикл.

В нормальній ситуації система внутрішнього годинника функціо-нує так. Меланопсинові рецептори в сітківці ока передають інформацію про яскравість світла в центр управління біоритмами – супрахіазматич-не ядро, яке розміщене в проміжному мозку, в основі гіпоталамуса. Клі-тини цього центру, навіть якщо їх ізолювати, будуть проявляти цикліч-ну активність. Вони диктують ритм всьому організмові [8, 14].

Супрахіазматичне ядро обробляє інформацію від рецепторів і по-силає сигнали в залози, які виробляють гормони, що регулюють цирка-дний ритм. Якраз там зовнішні сигнали переводяться на внутрішню біо-хімічну мову. Дві головні залози, що відповідають за сон і бадьорість – епіфіз і гіпофіз – розміщені поряд з проміжним мозком. Епіфіз вночі в темноті виробляє гормон сну – мелатонін. Якщо лягти спати вдень, рі-вень мелатоніну не підвищиться.

Гіпофіз під контролем сигналів від супрахіазматичного ядра виробляє АКТГ адренокортикотропний гормон, а той, в свою чергу стимулює синтез наднирниками кортизолу – гормону бадьорості. Попадаючи ввечері в кров, мелатонін запускає ланцюг процесів, змінюючи рівень секреції інших гормонів і біологічно активних речовин. Він розширює кровоносні судини, знижує артеріальний тиск і заставляє тіло і мозок охолотитися. При цьому підвищення рівня мелатоніну не є обов'язковим сигналом до початку сну (рис.2).

Вважається, що мелатонін прямо не впливає на сомногенні струк-тури головного мозку, а запускає гальмування режимів бадьорості. Але, якщо людина в цей час не лягає спати, в її організмі проходять пору-шення – десинхроноз [6, 14].

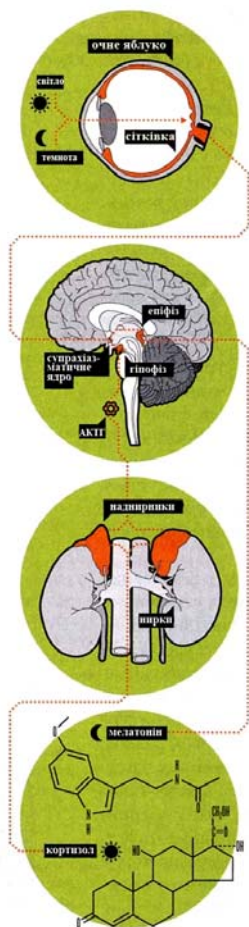


Рис.2. Система функціонування внутрішнього годинника в добовому ритмі

Водночас, не слід думати, що організм пасивно підпорядковується вказівкам головного мозку. В нашому тілі є ціла колекція годинників, в кожному організмі свої і йдуть вони з різною швидкістю. В 2004 році група вчених з Центру біології сну і циркадних ритмів Північно-західного університету США виявила, що клітини нирок мишей мають цикл 24,5 годин. Завдання розміщених в супрахіазматичному ядрі центральних годинників організму в тому, щоб їх синхронізувати.

В людини генетично нараховується біля десяти «годинникових» генів, що регулюють виробництво білків, які відповідають за підтримку добового ритму [2, 14].

Генні годинники – це ланцюг процесів, що ритмічно включають і виключають роботу годинникових генів. Система функціонує за принципом від’ємного зворотного зв’язку. Вранці в ядрі клітини спеціальні білки-активатори включають годинникові гени. На середину дня припадає найбільш інтенсивний синтез продуктів діяльності цих генів. Протягом дня вони нагромаджуються в цитоплазмі клітини, а вночі концентруються в ядрі і зв’язуються з білками-активаторами, які запускали процес. Це виключає функціонування годинникових генів. Потім зв’язок послаблюється, білки-активатори звільняються і на ранок цикл починається заново.

Годинникові гени керують фізіологією всіх органів. Наприклад, в печінці вони заводять періодичність гліколізу і метаболізму жирних кислот, в наднирниках керують синтезом адреналіну [1, 15].

Порушення в термінах прийому їжі в людей схильних до повноти може приводити до ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу і інсульту. Ввечері сповільнюється обмін речовин і знижується толерантність до глюкози. Час прийому їжі служить сигналом периферичних циркадних ритмів і пізні трапези розсинхронізують внутрішні годинники: мозок реагує на вечірнє світло і готується спати, а шлунок думає, що в нього залишається ще пів дня. Люди, які встають набагато раніше світанку, ризикують захворіти інфарктом. Адже їх організм ще спить, артеріальний тиск низький, гормони, які повинні його

піднімати – норадреналін і кортизон – ще не почали функціонувати. Тому серцевий м'яз не одержує достатнього харчування [4, 6, 7].

Нічне освітлення не лише порушує мелатоніновий ритм, але і стимулює несвоєчасне вироблення одних гормонів і пригнічення секреції інших.

В 1980 році американські фізіологи опублікували дослідження, в яких було доведено, що світло пригнічує в людей синтез мелатоніну. Психіатр Норман Розенталь звернув увагу на цю публікацію і в 1983 році запросив хворих зимовою депресією приймати участь в його роботі. Через рік він описав успішний досвід лікування 29 пацієнтів зимовою депресією.

Світлові лікування тепер вважається найефективнішим методом боротьби із зимовою депресією. Для цього використовується світильник, який плавно включається за певний час до підйому.

Доведено, що ранкові сеанси терапії набагато ефективніші вечірніх. Це означає, що світанкове сонце найбільш важливе для тих, хто погано переносить зиму. Значить, чим пізніше встає сонце, тим вищий ризик зимової депресії. Виявив цю закономірність Центр Світової терапії біологічних ритмів Колумбійського університету. Група вчених, на чолі з М. Терманом відмітили, що серед людей, які жили в західній границі годинникового пояса випадків зимової депресії було більше, ніж серед жителів східної границі, оскільки на західний край пояса сонце приходить приблизно на годину пізніше.

Біоритми знайдено практично у всіх клітинах – від мікробів до різних клітин ссавців. Так, в травній системі з періодичністю приблизно в 1 годину виділяється слина, синтезуються білки слинних залоз, печінки і підшлункової залози, скорочуються м'язи шлунку і кишечника, при чому «голодні» ритми виражені чіткіше, ніж у ситих осіб. В сироватці крові виявлені годинникові ритми кортизолу, пролактину, фолікулоstimулюючого і адренкортикотропного гормонів [2, 10, 15].

Поглиблене вивчення біоритмів привело до створення нового підходу в терапії оптимізації фазових параметрів лікувального впливу. Для фізіологічної норми необхідний резерв частот з можливістю вибору оптимальних періодів при різних функціональних навантаженнях. Уява про організм як поліритмічну систему закріпилася в літературі.

В здоровому організмі підтримується відносна узгодженість різних коливальних процесів як за величиною, так і за часом, в той час, як при патологічних процесах спостерігається різний ступінь десинхронізму і як наслідок – дезадаптації. Оптимальна узгодженість ритмів спостерігається при антистресових реакціях, а найбільша десинхронізація при стресі [10]. Таким чином, біологічний ритм – це один з механізмів, який дозволяє організмові пристосуватися до змін умов життя. Для того, щоб об'єктивно оцінити стан хворого, призначити ефективну терапію, вчас-

но надати допомогу, необхідно врахувати біологічні ритми людини і в клінічній практиці [4, 12].

В сучасній науці добові ритми людини використовують в якості універсального критерію оцінки стану здоров'я. Чіткий біоритм характеризує нормальний стан; порушення ритму, його десинхронізація – часто перший сигнал неблагополуччя.

Кожен орган має свою функціональну активність і свій лікувальний час. Вперше години функціональної активності і пасивності 12 основних функціональних систем, по яких циркулює життєва енергія виявили китайці. Так, серце найбільш функціонально активне з 11-13 год., пасивне – 23-1 год.; легені функціонально активні – 3-5 год., пасивні – 15-17 год.; печінка – функціонально активна 1-3 год., пасивна – 13-15 год.; шлунок функціонально активний з 7-9 год., пасивний – 19-21 год.; підшлункова залоза активна – 9-11 год., пасивна – 21-23 год.; нирки функціонально активні 17-19 год., пасивні – 5-7 год.

Температуру тіла найкраще вимірювати в ранкові години і о 18 годині. Найбільша частота пульсу відмічається о 17-18 годинах і о 9-10 год.; зменшення частоти пульсу о 13-14 год. і о 22-23 год. Артеріальний тиск мінімальні показники має в ранкові години і біля опівночі, а максимальні – о 16-20 год. Працездатність серця знижується в 1-у годину пополуночю і о 21 год. вечора. Найбільша концентрація гістаміну в організмі людини відмічається між 21-24 год., бо ввечері він синтезується, а вранці за допомогою гістамінази руйнується [3, 4, 12].

Було відмічено, що з 3 год. до 15 год. проходить зсув внутрішнього середовища організму в кислу сторону, тобто світлий час доби сприяє активізації катаболізму в кожній клітині людського організму. Із зменшенням світла знижується температура. Це викликає згущення протоплазми клітин. Клітини переходять в неактивний стан і з 15 год. до 3 год. йде зсув кислотно-лужної рівноваги в лужний бік. Таким чином, головним синхронізатором біоритмів в середині клітини є зміна дня і ночі [4, 9, 13].

В теперішньому часі все більшу увагу звертають на те, що протягом дня змінюється чутливість організму до болю, холоду, впливу різних токсичних речовин, а також ліків. Експериментально доведено, що гострота больових відчуттів зростає з опівночі до 18 год., а з 18 до 24 год. зменшується. В різні години доби змінюється чутливість організму до стресових впливів; так найбільш негативна реакція людини спостерігається о 15 год., а найменша о 6 год. ранку. Також встановлено, що швидкість виведення лікарських речовин залежить від часу доби. Більшість ліків, що знижують артеріальний тиск, доцільно приймати в 15-17 год., тоді, коли починається підйом артеріального тиску, який досягає свого максимуму в 18-20 год. Найбільший побічний алергізуючий ефект від введення антибіотиків виникає в період між 18 год. і 4 год. ранку.

Багаторічні спостереження за пацієнтами, що страждають різними захворюваннями, дозволили визначити час, коли найчастіше виникають кризові ситуації. Так, найнебезпечніший час у виникненні гіпертонічного кризу – 21-23 год.; серцевої недостатності – 19-24 год.; серцевої астми, набряку легень, інфаркту міокарда, приступів ішемії – 20-24 год.; підвищеної згортальної властивості крові і появи тромбозів і емболій – з 3 до 5 год. ранку; низької згортальної властивості крові і виникненні кровотеч з 12⁴⁰ - 17⁴⁰ год.

У відповідності з цим почали призначати прийом ліків, щоб попередити розвиток кризів. Одночасно виянилось, що швидкість всмоктування і виведення медикаментозних засобів також змінюється протягом доби. Досвідчені лікарі, призначаючи ліки враховують час, коли організм чутливий до дії препарату. Так, для профілактики порушення ритму серцевої діяльності препарати калію найкраще приймати у вечірній час. Це дозволяє знизити дозування ліків.

Оптимальний час прийому для глюкокортикоїдних препаратів – 1 раз на день вранці (8-11 год.). В цей час доза на третину від звичної дає аналогічний лікувальний ефект.

Оптимальний час прийому сульфаніламідних препаратів – ранок (8-11 год.); стимуляторів центральної нервової системи – з 8 до 15 год.; протизапальних жарознижуючих (ацетилсаліцилова кислота) – 1 таблетка вранці і 2 таблетки ввечері. Для прийому нітропрепаратів, серцево-судинних засобів оптимальний час – з 11 до 15 год. В нічний час небажаний прийом. Оптимальний час прийому препаратів від аритмії – вечір – з 17 до 20 год. Прийом вранці нераціональний. Препарати від ішемії міокарда – найоптимальніший час для прийому з 24 год. до 1 год. ночі. Седативні препарати найоптимальніше приймати з 17 год. до 2 год. ночі, а вітаміни – 1 таблетка вранці і 1 таблетка ввечері. Така схема прийому препаратів найбільш ефективна.

Медичне обстеження найбільш інформативне, якщо його робити не в час максимальної активності органів, а в несприятливі години їх роботи. В ці години знижуються компенсаторні можливості організму і тому легше виявити відхилення в здоров'ї.

Має стійкий добовий ритм і електрофоретична проникливість шкіри і тому організмові зовсім не без різниці, в який час іде лікування. Так, сеанс електрофорезу за 4-6 год. до часу максимального підйому цукру в крові у хворих цукровим діабетом веде до зниження цукру в крові, а та ж процедура після 2 год. максимального підйому цукру в крові викликає парадоксальну реакцію – підвищення цукру в крові.

Література

1. Бутенко Г.М. Мелатонин и ритмы функций иммунной и эндокринной систем у пожилых людей / Г.М.Бутенко // Клиническая геронтология. – 2004. – №12. – С. 8-12.

2. Бродский В.Я. Возрастные особенности ритма синтеза белка в гепатоцитах. Влияние межклеточной среды / В.Я.Бродский, Н.В.Нечаева, Н.Д.Звездина // Онтогенез. – 2005. – №1. – С. 9-17.
3. Бродский В.Я. Околочасовые биоритмы: теоретические аспекты и перспективы клинического применения / В.Я.Бродский, Ф.И.Комаров, С.И.Рапопорт // Клиническая медицина. – 2007. – №5. – С. 4-10.
4. Величко Л.М. Сучасні аспекти біоритмології в лікуванні та реабілітації хворих / Л.М.Величко // Український бальнеологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 60-65.
5. Гончаренко М.С. Формирование функциональных перестроек в организме детей, в зависимости от возраста и биоритмического типа / М.С.Гончаренко, В.А.Тимошенко // Проблемы сучасної науки та освіти. – 2009. – №4. – С. 13-17.
6. Зарубина Т. Краденное солнце / Т.Зарубина // Вокруг света. – 2012. – №4. – С. 106-114.
7. Караулова А.В. Иммунная реактивность и биологические ритмы / А.В.Караулова // Клиническая и иммунология и аллергология. – 2002. – №1. – С. 32-34.
8. Кленецкая И.Г. Особенности состояния циркадных биологических ритмов основных зрительных функций у детей с рефракционной и анизометрической амблиопией / И.Г.Кленецкая // Офтальмология. – 2003. – №1. – С. 43-45.
9. Лабунец И.Ф. Влияние мелатонина на биоритмы функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей / И.Ф.Лабунец // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – №4. – С. 313-322.
10. Христич Т.Н. Электромагнитные поля, биоритмы и адаптация в организме человека / Т.Н.Христич, А.В.Горбачевский // Фитотерапия. – 2009. – №3. – С. 67-71.
11. Aon M.A. Chaotic dynamics and fractal space in biochemistry underlines complexity / M.A.Aon, S.Cortassa, D.Lloyd // Cell.Biol.Int. – 2000. – №24. – P. 581-587.
12. Barriga C. Circadian of melatonin, corticosterone and phagocytosis: effect of stress / C.Barriga, M.I.Martin, R.Tabla // J.Pineal Res. – 2001. – №3. – P.180-187.
13. Gilbert D.A. Problems associated with the study of cellular oscillations / D.A.Gilbert, G.M.Ferreira // Cell.Biol.Int. – 2000. – №24. – P. 501-514.
14. Lloyd D. Systems dynamics of biology / D.Lloyd // J.Appl.Biomed. – 2005. – №3. – P. 1-12.
15. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance / Y.Touitou // Exp. Geront. – 2001. – Vol.36, №7. – P. 1083-1100.

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF CIRCADIAN RHYTHMS

S. M. Genyk

*Ivano-Frankivs'k national medical university;
department of general surgery; 76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2;
ph. +380 (342) 52-82-40; e-mail: sgenyk@rambler.ru*

The internal clock of human is functioning in the absence of external signals. The system operates through the influence of luminosity on to melapsyn receptors of the retina, which transmits information on to suprahi-azmatych nucleus, where signals must be send in the endocrine glands that through the hormones regulate circadian rhythm.

Circadian rhythms are used in science as a universal criterion for assessing human health. Each organ has its own healing activity and its healing time. Light absorption and excretion of drugs depends on circadian rhythms. On base of this the optimal time of taking different medicine and preventing crises is founded.

Key words: *circadian rhythms, light intensity, crises, hormones, taking medicine.*