

Хронобіологія та хрономедицина



КОСТЕНКО
ВІТАЛІЙ
ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
доктор медичних наук,
професор,



О.О. Богомолец
(1881—1946)

«Ми вже неодноразово вказували в печаті, у якій мірі недооцінюється значення всепроникаючого ритмічного руху в біології. Ритмічно здійснює Всесвіт свій біг по шляху нескінченності, закону ритмічного руху дотримуються космічні процеси... Як день змінює ніч, так неспання приходить на зміну сну, і смерть, зруйнувавши життя, поспішає створити йому нові форми. Ритмічно протікають у організмі життєві процеси, і нема жодного серед них, який, не будучи патологічним, міг би порушити закон свого ритму. Ритмічно б'ється серце й дихають легені, ритмічно йдуть процеси живлення організму, і сама нервова система дотримується свого закону ритму, створюючи ритм психічного життя...».

(1926 р.)

Хронобіологія (біоритмологія) (від дав.-гр. χρόνος — час) — галузь науки, яка досліджує періодичні (циклічні) феномени, що протікають в живих організмах в часі та їх адаптацію до сонячних і місячних ритмів. Ці цикли називають біологічні ритми.

Іншими словами, вона досліджує організацію біологічних систем у часі.

У складі хронобіології прийнято виділяти **хронофізіологію, хроноекологію та хрономедицину**. *Хронофізіологія* вивчає різні ритми змін фізіологічних параметрів. *Хроноекологія* вивчає екологічні аспекти біологічних ритмів та закономірності їхнього існування на популяційному та біоценотичному рівнях.

Основні завдання й напрямки досліджень хрономедицини:

- 1) взаємодія біоритмів і чинників зовнішнього середовища, адаптація біоритмів до змін різних зовнішніх факторів, організація правильного режиму праці й відпочинку;
- 2) вивчення особливостей біоритмів і динаміки їхніх змін при різних патологіях (хронопатологія);
- 3) вивчення особливостей дії різних лікарських препаратів, токсинів та інших речовин залежно від фази біоритмів, визначення періодів оптимальної та мінімальної резистентності цих впливів (хронофармакологія та хронотоксикологія);
- 4) розробка оптимальних схем уведення лікарських препаратів та проведення лікувальних процедур залежно від фази біоритмів (хронотерапія);
- 5) вивчення структурних змін, хвороб та різних патологій, що виникають при порушенні біоритмів, тобто, вивчення десинхронозів (хронопатологія);
- 6) хронопрофілактика (профілактика десинхронозів);
- 7) вивчення циркадного профілю різних фізіологічних процесів для визначення норми та ранньої діагностики патологій (хронодіagnostика).

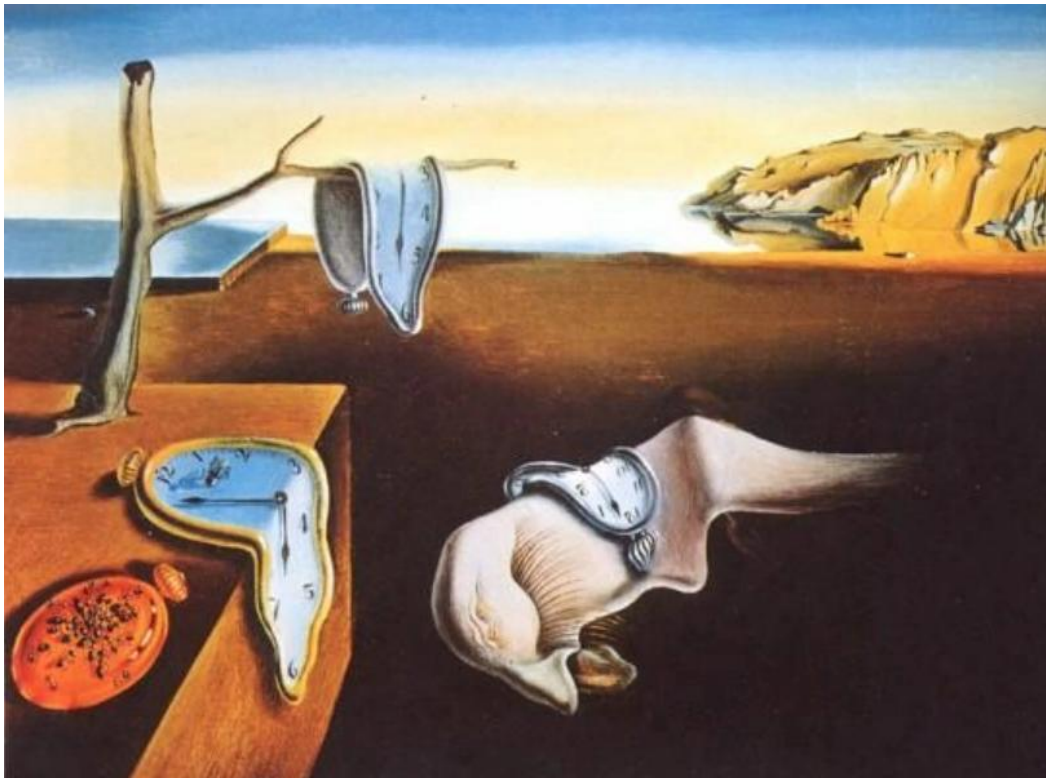
Ритми біологічні — це регулярні зміни біологічних процесів, що відбуваються з певною періодичністю

Забезпечують:

- 1) пристосування до регулярно повторюваних змін у зовнішньому середовищі (освітленість, температура тощо);
- 2) захист біосистеми від надмірного виснаження, відновлення енергетичного потенціалу

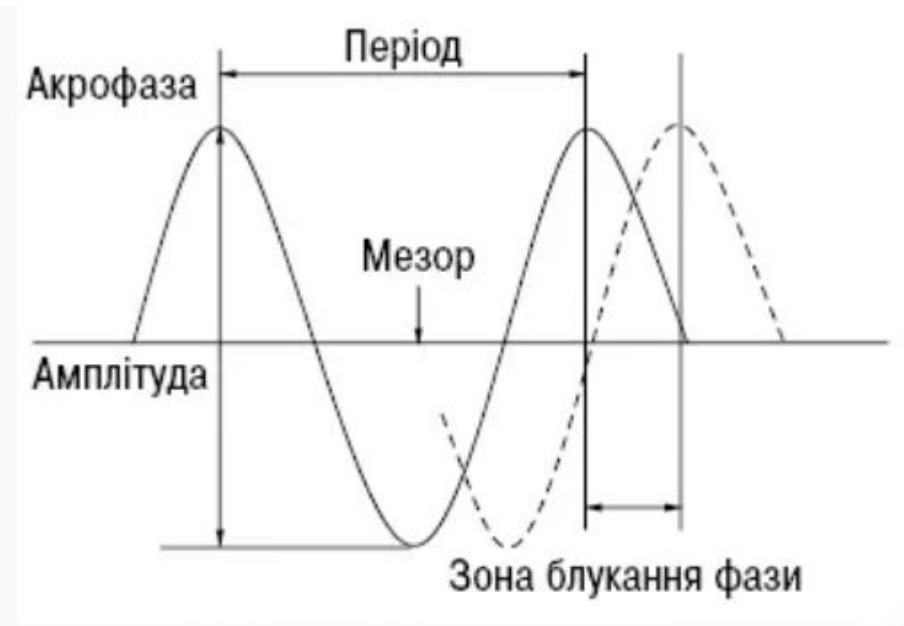
Осцилятори — структурно-функціональні організації, що безпосередньо реалізують

- **Хроном** — уся сукупність ритмів, властивих елементам живої системи й системі в цілому, її часова структура.
- **Дисхронізм** — позначення стану раніше синхронізованих осциляторів після зникнення синхронізації. Він може бути зовнішнім і внутрішнім.



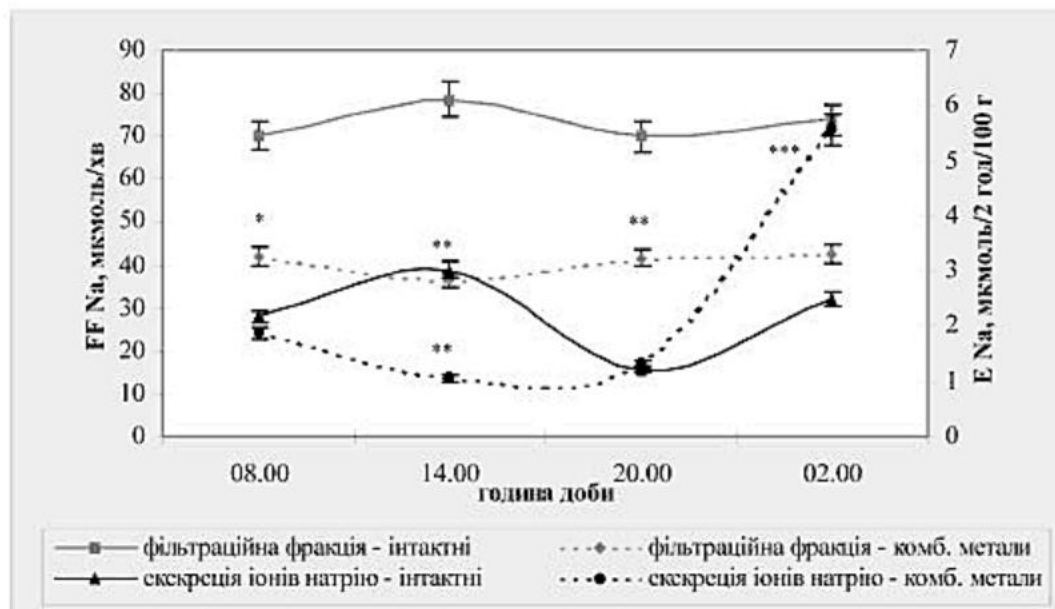
- **Десинхроноз** — патологічний стан організму, коли порушена координація ритмів різних компонентів хроному. Розглядається як стан внутрішнього дисхронізму, що супроводжується проявами патологічних станів.

Основні параметри біоритмів



Нормальні параметри заданого показника в різні години впродовж усієї доби називаються *хронодесмами*.

- **період** — тривалість циклу;
- **амплітуда** — розмах між граничними значеннями ритмічно повторюваного процесу;
- **акрофаза** — максимальне значення показника;
- **зона блукання фази** — діапазон відхилень положення акрофази в повторних визначеннях;
- **мезор** — середнє значення показника, що характеризує рівень функціонування біологічної системи
- **батифаза** — мінімальне значення показника



ХРОНОРИТМІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ФУНКЦІЇ НИРОК

В.П.Пішак, член-кор. НАПН України, д.мед.н., професор,
В.Г.Висоцька, к.мед.н.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мезор та амплітуда хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію при комбінованому впливі хлоридів талію, свинцю і алюмінію ($M \pm m$, $n=24$)

Показник	Інтактні тварини		Дослідні тварини	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,5±0,06	26,2±8,30	1,7±0,96	49,4±0,87 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2год/100 г	2,2±0,27	33,8±9,94	5,5±3,03	48,1±2,08 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,5±0,06	30,5±9,11	2,0±1,06	39,1±1,32 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	125,8±1,63	3,3±0,60	140,4±0,50 p<0,001	1,0±0,31 p<0,01
Фільтраційна фракція натрію, мкмоль/хв	70,2±1,55	5,6±1,96	40,7±1,05 p<0,001	6,9±2,18
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	73,2±1,51	5,5±1,92	40,9±1,10 p<0,001	7,3±2,36
Відносна реабсорбція натрію, %	99,97±0,001	0,01±0,001	99,9±0,05	0,1±0,001 p<0,001

Добовий ритм показників кровообігу в практично здорових людей

Показник	Мезор	Амплітуда	Акрофаза
АТ _с , мм рт. ст.	116,7	3,0	15,54
АТ _д , мм рт. ст.	72,3	1,4	5,30
АТ _{ср} , мм рт. ст.	94,5	2,1	14,24
ЧСС хв.	68,1	4,3	15,24
УОС, мл	74,8	8,6	14,42
ХОС, л/хв	5,1	0,9	15,0
УРС, г/м	96,5	12,0	14,36
ХРС, кгм/хв	6,6	1,2	14,54

Класифікація біоритмів

❑ **ВИСОКОЧАСТОТНІ РИТМИ** ($T < 30$ хвилин – частота дихання, ЧСС, електрична активність головного мозку – ЕЕГ та ін.)

❑ **СЕРЕДНЬОЧАСТОТНІ РИТМИ** ($30 \text{ хв.} < T < 3$ доби)

Ультрадiанні ритми (окологiдинні, 3 - 20 годин – перистальтика кишечника) – це ритми з перiодичнiстю вiд 3 до 20 годин. До ультрадiаннiх ритмiв вiдноситься перистальтика кишечника.

Циркадiанні ритми (близькодiбiвi, 20 - 28 год): кардiоритм (ЧСС), об'ємна швидкiсть кровотоку, рiвень АТ, споживання кисню тканинами, ритм сну-неспаннiя, клiтинний подiл, змiни температури тiла тощо.

Инфрадiанні ритми (багатоденні, 28 годин - 3 доби (96 год)) – процеси обмiну речовин.

❑ **НИЗЬКОЧАСТОТНІ БІОРИТМИ** ($3 \text{ дні} < T < 2 \text{ роки}$ — ендокринні та обмінні процеси, коливання працездатності)

- *циркасептанні* (навролотижневi 7 ± 3 — 4-10 днів);
- *циркадисептанні* (14 ± 3 дні),
- *циркавигінтанні* (навроломісячні, 25-28 днів),
- **циркатригінтанні** (30 ± 5 днів) цирканнуальні (річні, $1 \text{ рік} \pm 2$ місяці).

❑ **МАКРОРИТМИ** (від 2 до 35 років), пов'язані з циклами сонячної активності

Класифікація Н. І. Моїсєвої і В. Н. Сисуєва (1961)

- 1) **ритми високої частоти** (від частки секунди до 30 хв.)
(наприклад, різні ритми на молекулярному рівні, ЕЕГ, скорочення серця, дихання, перистальтика кишечника);
- 2) **ритми середньої частоти** (30 хв. — 28 год.);
 - а) *ультрадіанні* (до 20 год.);
 - б) *циркадіанні* (20 — 28 год.);
- 3) **мезоритми**:
 - а) *інфрадіанні* (28 год. — 6 діб);
 - б) *циркасептальні* (≈ 7 діб);
- 4) **макроритми** (20 діб — 1 рік):
 - а) *цирканнуальний* (навколорічний, сезонний);
- 5) **мегаритми** (десятки років).

Класифікація Ф. Хальберга (1964):

□ **Високі частоти:** з періодом до 0,5 год. (біоелектрична активність мозку, серця, м'язів, частота пульсу, дихання)

1) *ультрадіанні* (0,5–20 год.);

□ **Середні частоти:**

2) *циркадні (навколodobові)* (20–28 год.; у їхній основі лежить рух Землі щодо Сонця, Місяця й зірок);

3) *інфрадіанні* (29 год. — 2,5 доби);

□ **Низькі частоти:**

4) *циркасептидіанний* (≈ 7 діб);

5) *циркавігінтідіанний* (до 20 діб);

6) *циркатрігінтідіанний* (до 30 діб);

7) *циркануальний* (≈ 1 рік).

Біологічні ритми можуть бути:

- **екзогенними** [зовнішніми (пасивними), наприклад, спів птахів при сході й заході Сонця];
- **ендогенними** [внутрішніми (активними)];
- **зовнішньо-внутрішніми** (слідують за циклічними змінами якогось зовнішнього чинника але зберігаються після припинення таких циклічних змін).

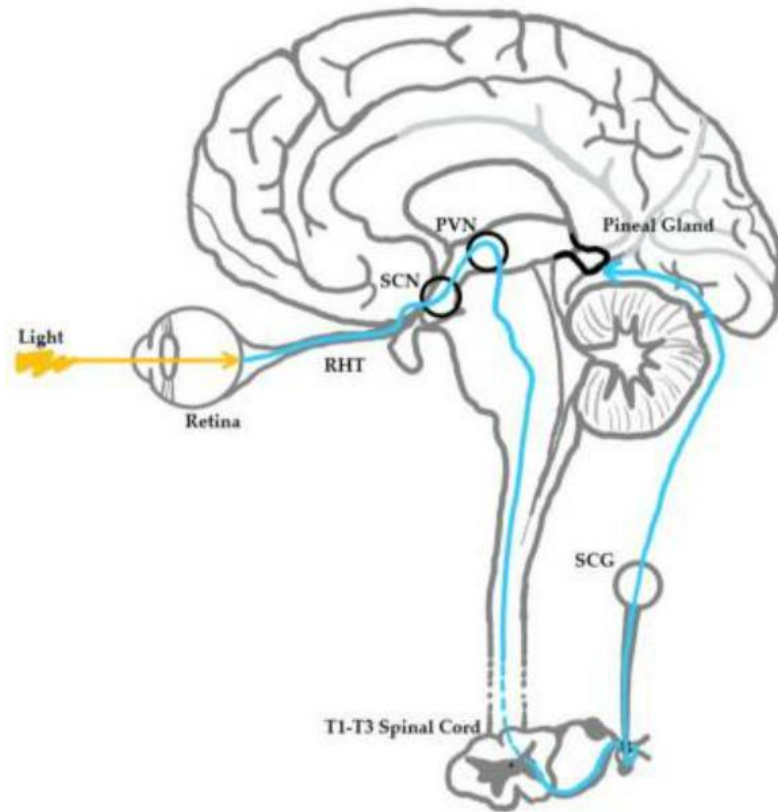
Регуляція біологічних ритмів

Внутрішня – визначається функціонуванням «біологічного годинника»

- ☐ **Осцилятор** (водій) – *центральний* (супрахіазматичні ядра гіпоталамуса), *периферичний*
- ☐ Певні ділянки мембран (клітинних і субклітинних) виконують хронорегуляторну дію
- ☐ Посередник – **мелатонін**, що синхронізує всі біоритми організму, коригуючи їх щодо ритмів навколишнього середовища

Зовнішня – визначається низкою геофізичних та космічних факторів

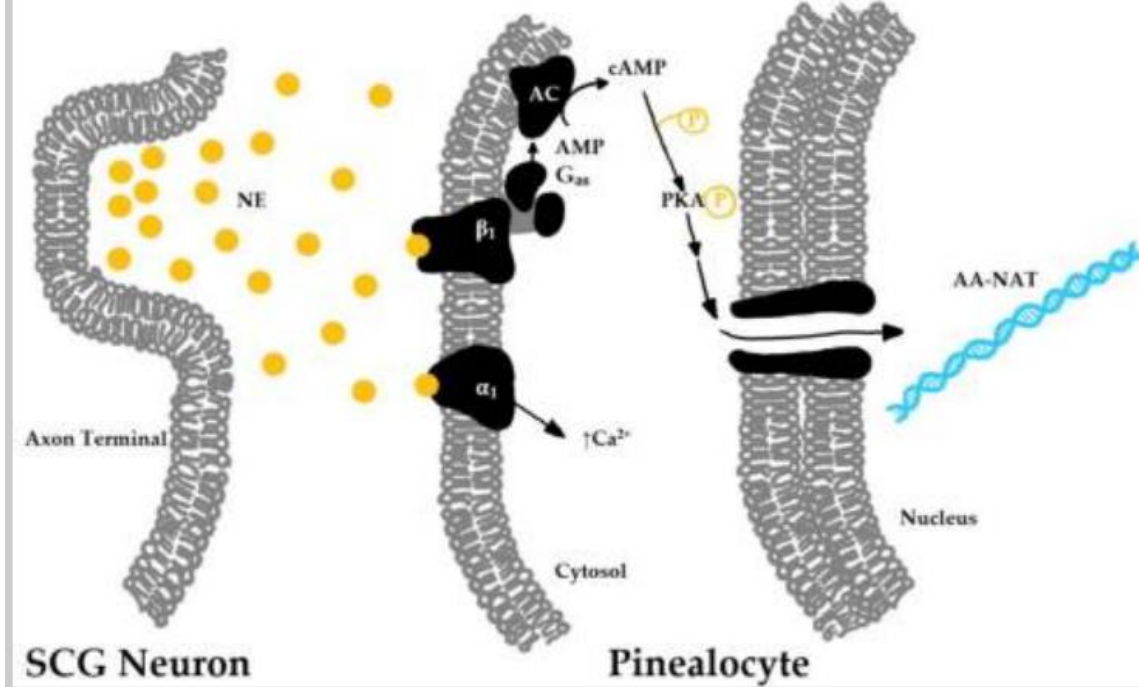
- ☐ Періодична зміна дня і ночі
- ☐ Магнітне поле Землі
- ☐ Сонячна активність тощо



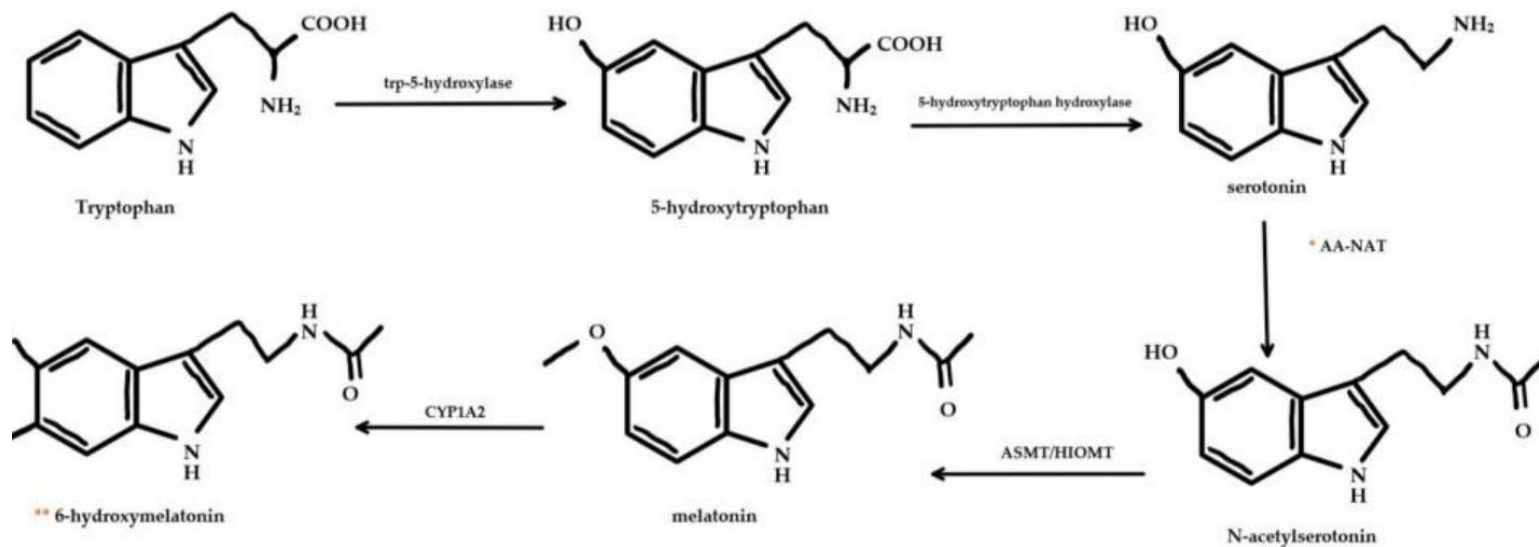
Нейроанатомічний шлях світлового стимулу до шишкоподібної залози. Світло потрапляє на сітківку, що призводить до нейронного сигнального каскаду від сітківки до ретиногіпоталамічного тракту (РГТ), супрахізматичного ядра (СХЯ), паравентрикулярного ядра (ПВЯ), стовбура головного мозку, спинного мозку (рівні Т1-Т3), верхнього шийного ганглія (ВШГ) до шишкоподібної залози.

У ссавців світло сприймається субтипами М1–М5 фоторецепторних клітин ipRGC (англ. intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells), які містять фотопігмент меланопсин.

Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021 Sep 30;13(10):3480.



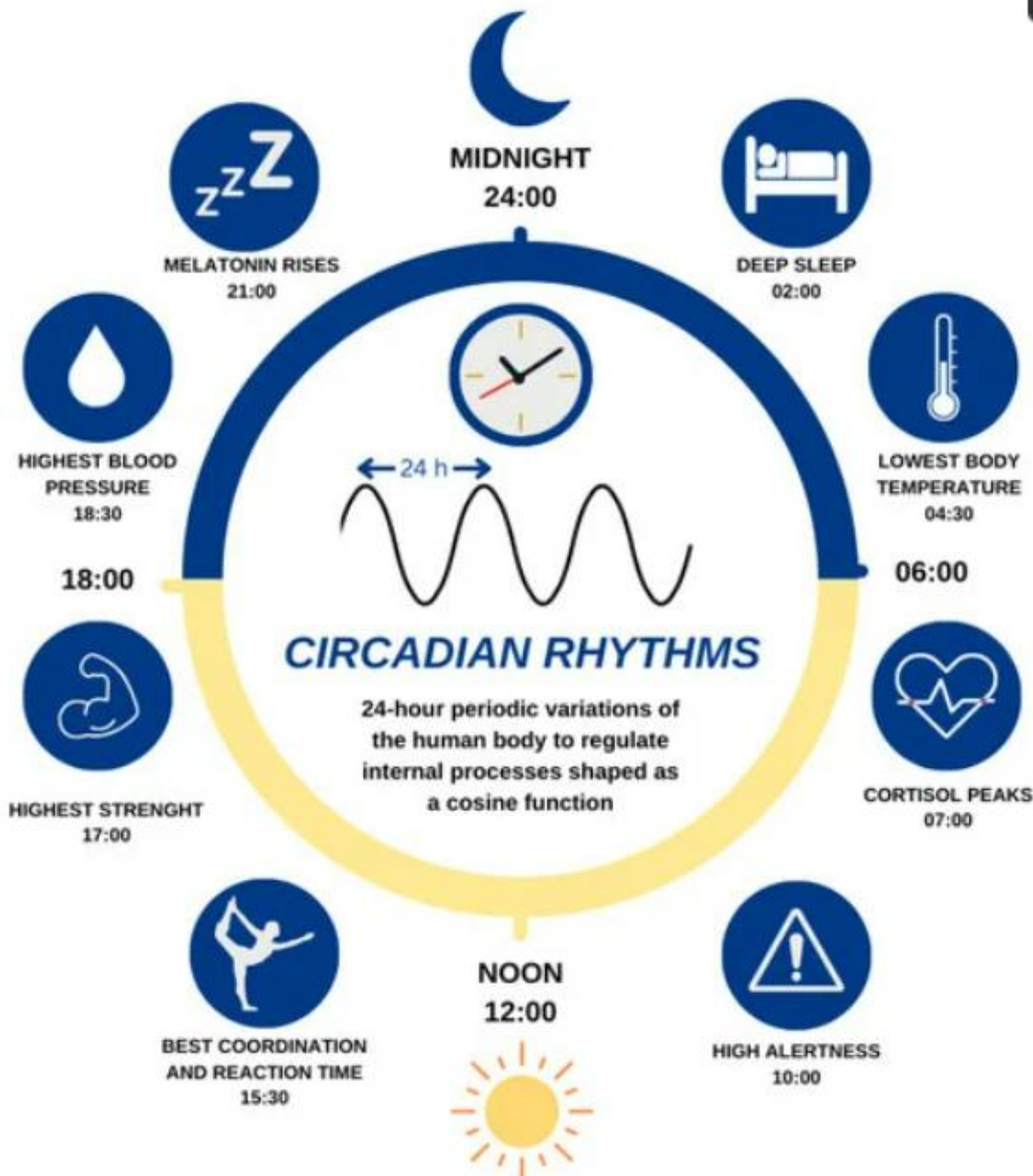
Arylalkylamine-N-acetyltransferase (AA-NAT)
 Acetylserotonin-O-methyltransferase (ASMT, also called hydroxyindole-O-methyltransferase or HIOMT)''



Циркадіанна система здорової людини (за Ф. Халбергом)

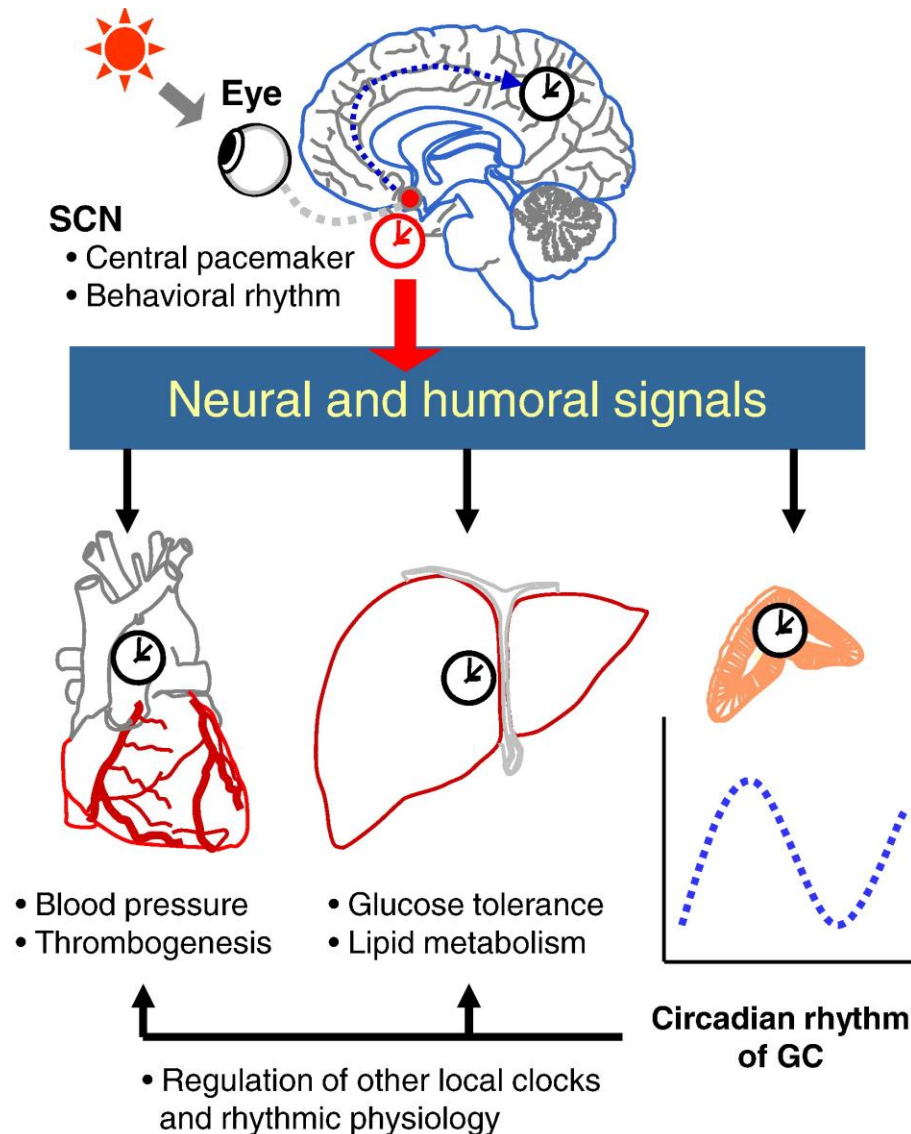
Показатели	Акрофаза (ч)	Показатели	Акрофаза (ч)
Температура (t)	16-18	Эритроциты крови	11-12
Тироксин	14-15	Лейкоциты	21-23
Кортизол	8-11	Т-лимфоциты	0-1
17-гидрокси Кортикостерон	8-11	В-лимфоциты	4-5
Тестостерон	8-9	Тромбоциты	08.00
Состояние пародонта		Фибриноген	18
Количество десневой жидкости	От утренних к вечерним		
Содержание эпителиальных клеток в десневых желобках	11 и 20	Общий белок крови	17-19
Фагоцитов	14	Азот мочевины	22-23
Кривая температуры десны	8, 14 и 20	Холестерин	18
Тонус сосудов пародонта	11-14	Работа мозга	10.00

<i>Показатели</i>	<i>Акрофаза (ч)</i>	<i>Показатели</i>	<i>Акрофаза (ч)</i>
Симпатический	Бодрствование	П/симпатический	Сон
Тонус бронхов	03.00-05.00	Тонус ЖКТ	07.00
Приступ БА	04.00	Печень	01.00 -03.00
Частота дыхания	13-15	Билирубин	10
		Трансаминазы	8-9
Пульс (pis)	15-16	Желчный пузырь	23.00- 01.00
АД (систолич.)	15-18		
Чувств-ть р-ов к НА → ↑АД и ЧСС	6.30-8.30	В крови глюкозы	06.00
О.нарушение мозгового кровообращения	8-12.00	Поджелудочная железа → спонтанн. гипогликемия	09.00-11.00
		Ренин	18
		Почки	09-11;13-17



Maroto-Gómez M, Malfaz M, Castro-González Á, Carrasco-Martínez S, Salichs MÁ. Adaptive Circadian Rhythms for Autonomous and Biologically Inspired Robot Behavior. Biomimetics. 2023; 8(5):413.

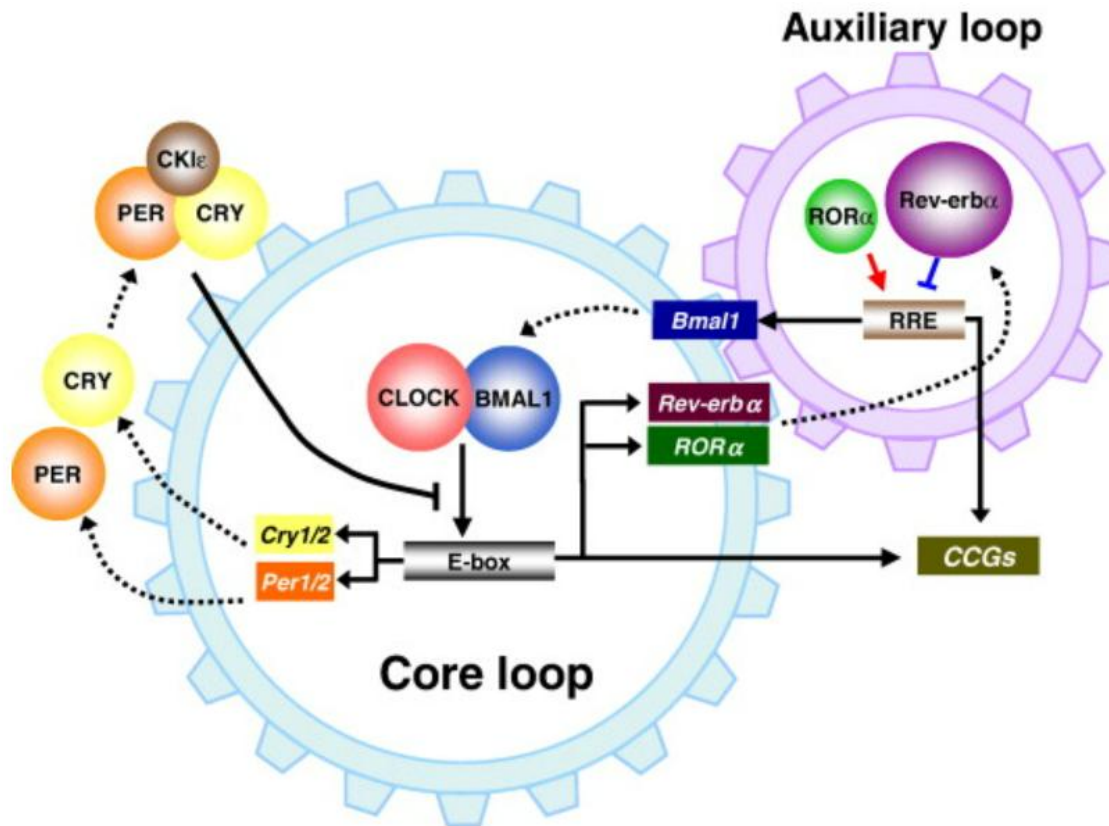
Ієрархічна організація циркадіанної часової системи ссавців



Циркадіанна система ссавців організована ієрархічно. На вершині циркадної часової системи ссавців знаходиться **СХЯ** що складається з щільно упакованих нейронів, які мають самопідтримувану ритмічну здатність. Вражає те, що більшість тканин та периферичних органів експресують власні гени годинника. Показано, що навіть культивовані клітини *in vitro* зберігають свою ритмічність на рівні однієї клітини.

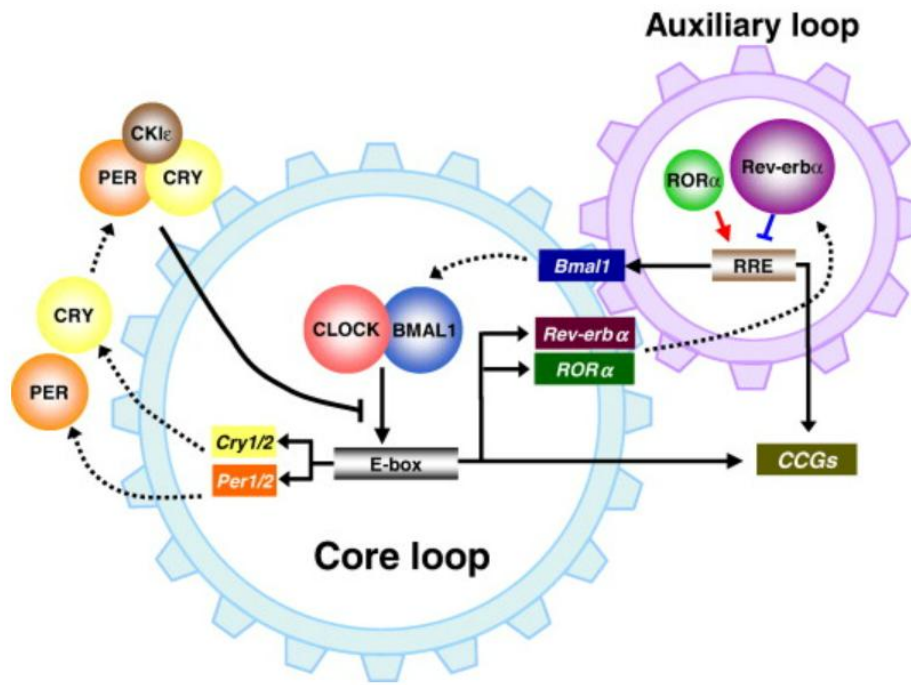
Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1812(5):581-91.

Молекулярний циркадний годинниковий механізм

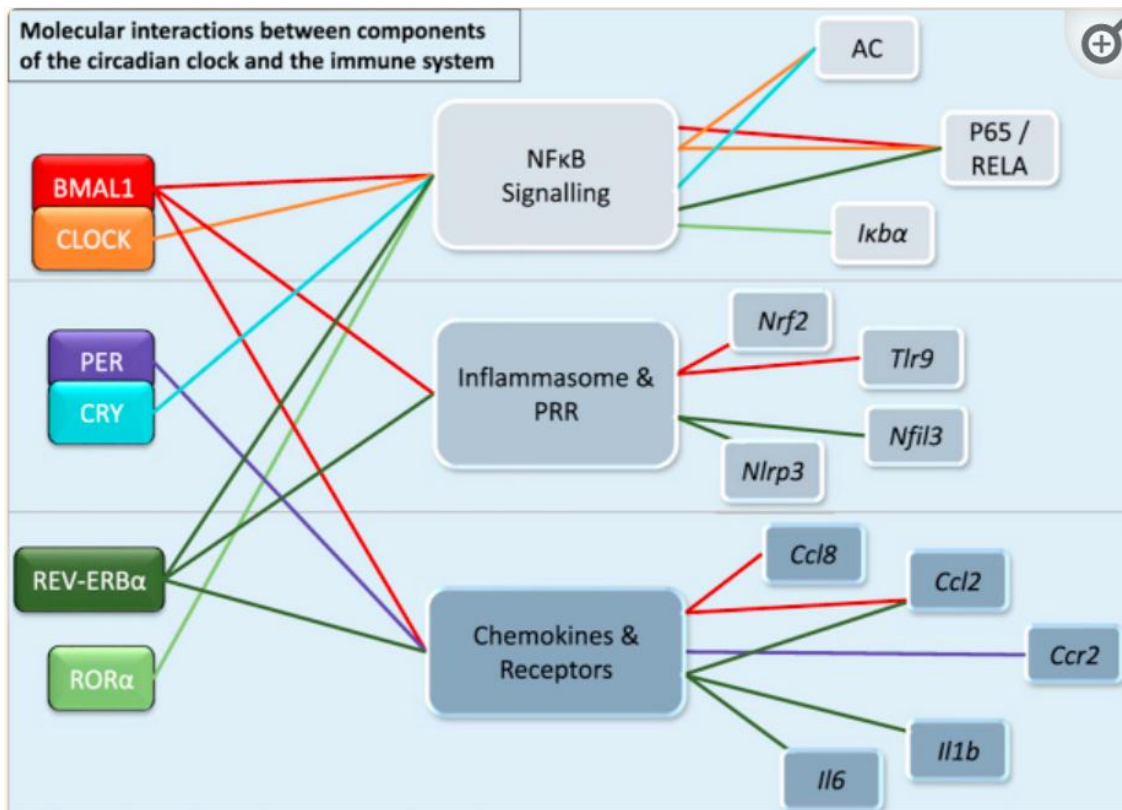


Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1812(5):581-91.

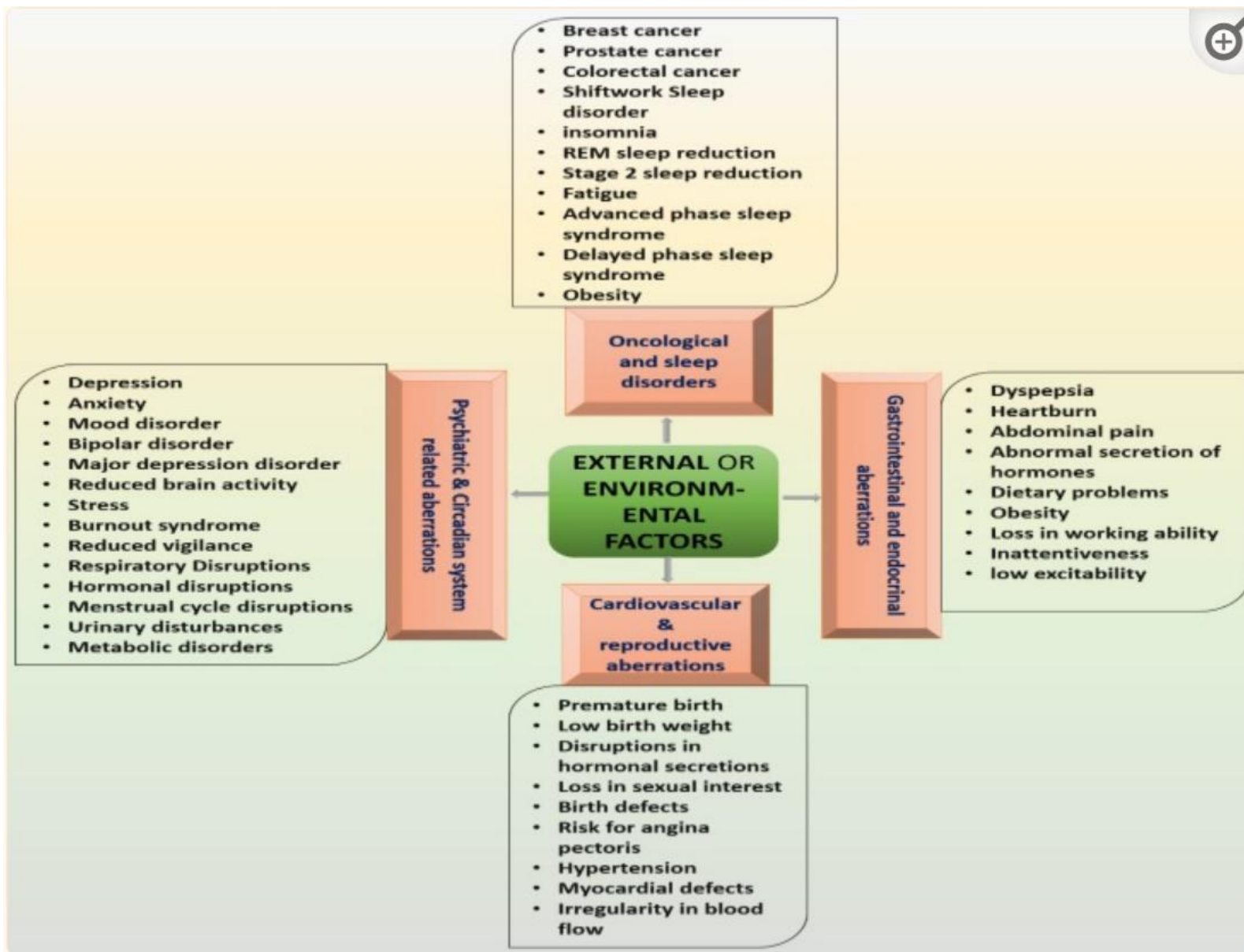
- Циркадний ритм використовує позитивні та негативні молекулярні петлі зворотного зв'язку як механізм регулювання їхньої експресії. Існує кілька ідентифікованих генів годинника: BMAL1/BMAL2, CLOCK, CRY1/CRY2 та PER1/PER2/PER3, які регулюють і контролюють транскрипцію та трансляцію.

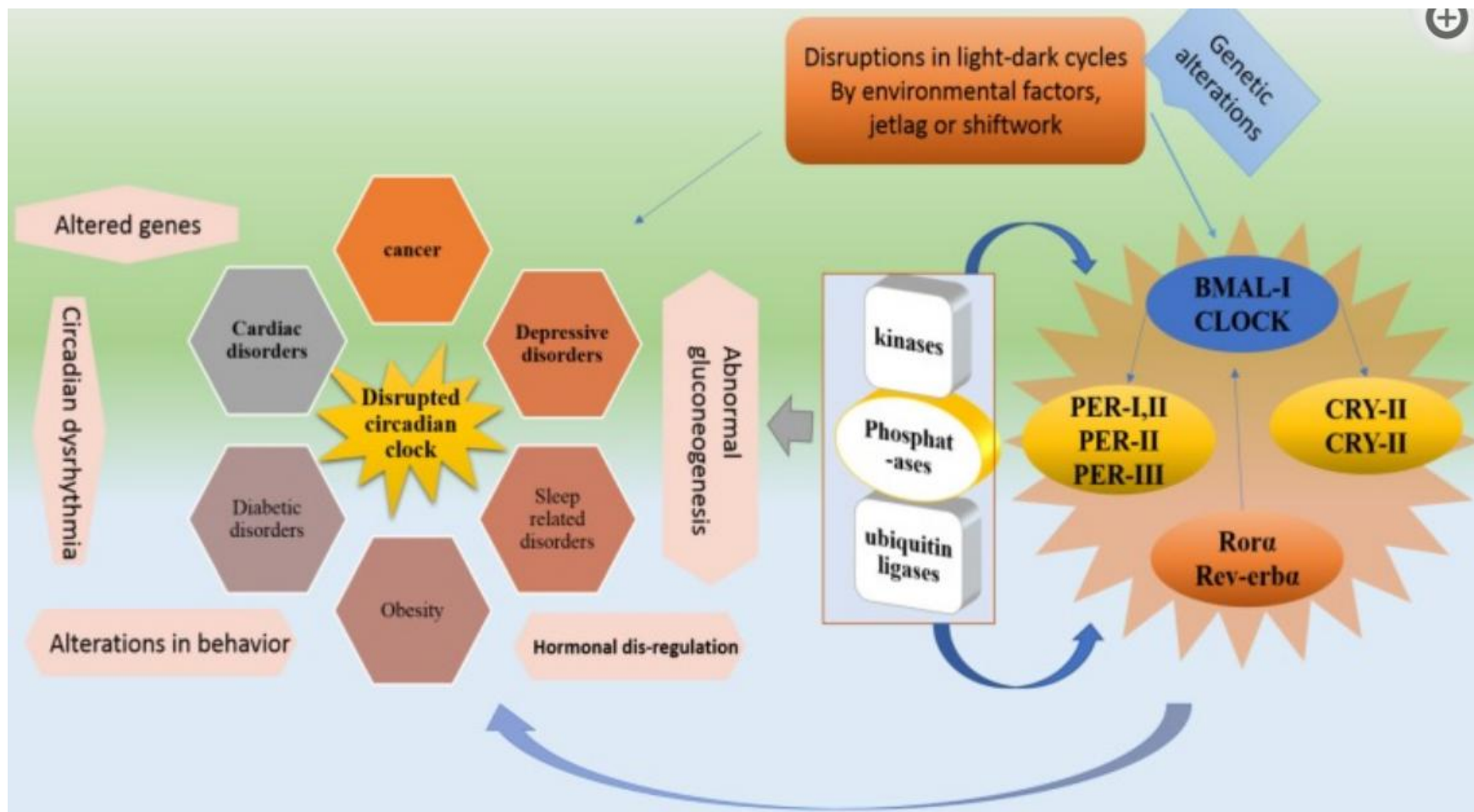


Гетеродимер CLOCK/BMAL1, який є неот'ємною частиною основної петлі, викликає транскрипцію негативних регуляторів, періодів (PERs) та криптокромів (CRYs), за допомогою E-box. Накопичені білки PER та CRY інтенсивно пригнічують транскрипцію за участю E-box, поки їхні рівні достатньо не знизяться. Крім того, CLOCK та BMAL1 також контролюють транскрипцію ядерних рецепторів ROR α та Rev-erb α , які модулюють рівні Bmal1 mRNA конкурентним впливом на RRE елемент, який знаходиться в промоторі Bmal1. В цілому, циклічність компонентів годинника також визначає рівні генів, що контролюються годинником (CCGs), транскрибуючи їх через E-box і/або RRE для досягнення їхніх коливальних зразків та генерації ритмічного фізіологічного виходу.



- ❑ Імунна система знаходиться під контролем циркадного годинника.
- ❑ Білки циркадного годинника діють як транскрипційні фактори, що контролюють гени імунної системи.
- ❑ Білки циркадного годинника беруть участь у прямій фізичній взаємодії з білками запалення.
- ❑ Імунні фактори також здійснюють взаємний контроль над функцією циркадного годинника.





Зовнішні впливи, такі як позмінна робота та джетлаг, порушують світлові та темнові цикли, що призводить до порушення генів Bmal1, Clock, Cry та Per, викликаючи зміни в ROR α , Rev-erba, кіназах, фосфатазах та убіквітинових лігазах. Ці порушення впливають на фізіологічні функції. Окрім раку та ожиріння, опосередковані зовнішніми факторами порушення викликають аномальний глюконеогенез, гормональну дисрегуляцію, серцеві захворювання, цукровий діабет, розлади сну та депресію.

Дякую за увагу!