

В.П. ПішакБуковинський державний медичний
університет МОЗ України
(м. Чернівці, Україна)**Ключові слова:** циркадіанні ритми, супрахі-
азматичні ядра, шишкоподібна залоза, мікро-
РНК, гени біологічного годинника.**Резюме.** Становлення біологічних ритмів у пренатально-
му періоді розвитку пов'язують з онтогенезом супрахі-
азматичних ядер гіпоталамуса і шишкоподібної залози, ак-
тивністю мікро-РНК і часових генів. Продемонстровано
участь цих процесів у модуляції фізіологічних ритмів.

Живі істоти набули ендогенних механізмів відслідковування часу, які дозволяють їм пристосовуватися до змін довкілля. Добова ритмічність з'являється в онтогенезі тварин і людини не одразу, а проходить певні етапи поступового формування. Терміни появи добових ритмів пов'язані з дозріванням морфо-функціональної організації відповідної системи органа. Але незаперечно, що вони ендогенні і генетично запрограмовані.

Біологічні ритми є складовими і похідними тієї або іншої функціональної системи, до складу якої входять центральні та периферичні утворення. Регуляторними чинниками виступають нервова і ендокринна або нейроендокринна суперсистема організму [3]. Становлення цієї системи у пренатальному онтогенезі має свої особливості, які підпорядковані молекулярно-генетичним механізмам.

Зовнішні (екзогенні) та внутрішні (ендогенні) чинники чітко взаємоузгоджені і підпорядковані першим. Зміна циклів світлового (денного) і темного (нічного) фотоперіоду, несвітлові цикли (наприклад, геомагнітні) знаходять віддзеркалення в біологічних зрушеннях амплітуди та фаз ритму, їх тривалості тощо. Циркадіанна ритмічність цілої низки функцій, що залежить від сезону року, рівня сонячної активності, добового періодизму та галактичної активності може бути маркером циклічних змін, які виникають у біосфері.

Фізіологічні та біохімічні процеси, як складові життєдіяльності організму, становлять чітко скоординовану систему біологічних ритмів, від субклітинного до організменного рівня [1]. Ця система зазнає постійного корегування змін, які відбуваються як в організмі, так і у зовнішньому середовищі. Здатність організму адекватно відповідати на різні екзогенні та ендогенні стимули шляхом перебудови біоритмів характеризує сталість здоров'я людини.

Пренатальний онтогенез не є винятком таких закономірностей. Навпаки, для існування плода необхідно становлення та розвиток механізмів, які дозволяють йому реагувати на зовнішні впливи за принципом випереджувального віддзеркалення дійсності [3]. Вважають [2], що плід здатний підтримувати і циркадіанні (навколдобові)

ритми. Останнім часом чітко обґрунтована генетична природа циркадних ритмів [6].

Циркадіанні ритми – це ендогенно опосередковані 24-годинні цикли поведінкової та фізіологічної активності людини. Проте, тривалість власних біоритмів організму зазнає відхилення як у бік меншої величини, ніж 24 год. або, навпаки, більш тривалої за 24 год. доби, тобто величина має певні відхилення від тривалості доби на Землі. Такий ритм отримав назву циркадіанного (близький до добового).

Якщо морфологічні інгредієнти пренатальної біоритмології можуть досліджуватися *et vivo*, то функціональний аналіз плода тісно пов'язаний з засобами реєстрації: визначення електрокардіографічних та ехографічних показників роботи серця, дихальної і рухової його активності, стану фетоплацентарної системи та інше.

Доведено циркадіанну варіабельність щодо кардіоінтервалів і частоти акселерацій. Низька варіабельність кардіоінтервалів реєструється о 6-12 год., у денний період відсоток добової варіабельності становить 21,8-30,4. Акрофаза цього ритму визначається опівночі. На 11-15 і 19-1 год. припадає акрофаза частоти серцевих скорочень (ЧСС), а о 6-7 і 15-19 год. реєструється мініфаза ритму. Вважають, що зміна показників хроноритмів серця плода здебільшого викликана ритмами його адренергічної та холінергічної систем. Привертає увагу і те, що добова ритмограма серця плода не залежить від активності вагітної, а визначається ступенем його гестаційної зрілості. Так, при терміні вагітності 28-30 тиж. повільнохвильові коливання серцевого ритму в діапазоні періодів 1-50 с практично відсутні. Пізніше, 35-36 і 39-40 тиж. гестації вірогідно зростає число таких коливань. Зміна ритмологічних характеристик перш за все зумовлена сформованістю центральних механізмів регуляції серцевої діяльності плода, які настають у 32 тиж. вагітності. Послідовність формування ритмічних процесів регулюється на генетичному рівні [5].

Фотоперіодична система організму

Світло є первинно-періодичним чинником, еволюційно найбільш тривалим, сталим, багаторівневим і тому визначальним. Йому притаманні

різні складові: освітленість, фотоперіод, спектральний склад світла і кут розташування Сонця над горизонтом в нічний період.

З використанням різної тривалості фотоперіоду (тривалість освітлення в добовому циклі; розширення світлового періоду шляхом досвітки низькою інтенсивністю світла; подовження фотоперіоду при витримуванні постійного добового інтегралу світла за рахунок низького освітлення, короткочасне переривання світлом нічного періоду доби, тривале цілодобове освітлення і постійна темрява) чітко обґрунтовано складові фотоперіодичної системи організму. Проте такі роботи виконані на статевонезрілих, дорослих та старих тваринах. Щодо пренатального онтогенезу, то відомостей такого спрямування менше, більше того, вони різняться, а то і мають протилежне тлумачення.

Знаходження тварин у період внутрішньоутробного розвитку, а також з моменту народження при постійному освітленні практично не вплинуло на статеве дозрівання самців [8]. Проте автори зазначають, що в таких тварин у порівнянні з тими, що знаходилися за стандартних умов освітлення (12с:12т), становлення статевої функції відбувалася дещо раніше, а світлова депривація, навпаки, сповільнювала цей процес.

Чергування сну і бадьорості – універсальна організація живої матерії. У дорослої людини період сну і бадьорості пристосований до добової зміни дня і ночі. Ритмічні процеси у плода контролюються ЦНС, характеризуються певною циклічністю з середньою тривалістю в 92 хв., що узгоджується з концепцією фундаментального циклу спокій-бадьорість. У ранньому онтогенезі фази циклу спокій-активність класифікують як спокійний сон (quiet sleep–1F) – аналог ортодоксальної фази і неспокійний сон (active sleep – 2F) – аналог парадоксальної фази. Вважають, що існують перехідні фази: 3F (quiet awake) і 4F (active awake) – пробудження.

Розвиток такої функції як спокій-бадьорість вперше з'являється у 24-тижневого плода, що співпадає із формуванням центру сповільненого сну, розташованому в передньому гіпоталамусі у вентральному преоптичному ядрі. Крім того, нейрони ділянки subcoeruleus – ключовий елемент понто-медулярного комплексу, який контролює закономірну зміну «швидкої» і «повільної» фаз сну [11, 12]. Після 27 тиж. вагітності цикл спокій-бадьорість корелює з ритмом серцевої діяльності. Середня тривалість спокійного сну становить 21-22 хв., а неспокійного – 49-52 хв., епізодично спостерігаються перехідні фази. Отже в цілому цикл спокій-бадьорість у плода триває 72-92 хв.

Згідно даних літератури, світло виступає десинхронізуючим чинником, здатним викликати істотні зміни різних систем організму [4]. Тривале цілодобове освітлення є тригером, що спричиняє окиснювальне пошкодження і у відповідь на це активується система антиоксидантного захисту.

Незважаючи на протилежний вплив постійного освітлення і постійної темряви на синтез мелатоніну шишкоподібною залозою багато ефектів ритму співпадають. Відсутність добового чергування світла і темряви порушує функціонування у препубертатному періоді тільки тих фізіологічних показників, які підпорядковані циркадіанному ритму в організмі (активність антиоксидантних ферментів, рівень окремих типів клітин імунної системи). Зміни параметрів, що не підпорядковані добовим коливанням (концентрація вітамінів, статеве дозрівання, старіння) залежать від рівня епіфізарного мелатоніну[16].

Роль шишкоподібною залози та супрахіазматичних ядер у хроноперіодичній організації плоду

Зважаючи на особливість клітинної будови, поширеність фенестрованих капілярів властивих ендокринним органам можна стверджувати, що провідною ланкою нейроендокринної системи виступає шишкоподібна залоза (ШЗ) [7]. Це особливий орган, який трансформує нервові імпульси в сигнал-гормон, що отримало розвиток у концепції про сенсорно-гормональну систему, в якій сигнали довкілля видозмінюються в секрецію гормонів. ШЗ приналежить виняткова роль у забезпеченні циркадіанної ритмічності організму. Як центральний синхронізатор ритміки ШЗ виконує гуморальну регуляцію, тоді як функція нервового регулятора хроноритмічної впорядкованості приналежить супрахіазматичним ядрам (СХЯ) гіпоталамуса.

При цьому роль мелатоніну як регулятора біологічних ритмів універсальна для всіх живих організмів, розпочинаючи з найпростіших [18].

Методом імунофлуоресцентної конфокальної мікроскопії виявлено, що клітини ШЗ – пінеалоцити виділяють вазоактивний кишковий пептид (нейромедіатор) VIP (vasoactive intestinal peptide) та регуляторний нейропептид CGRP (calcitonin generelated peptide), схожий на ген кальцитоніну. Секреція нейромедіаторів VIP та CGRP пінеалоцитами вказує на їх функціональну приналежність до нервової системи. Перші ознаки функціонування епіфіза виявлені на 3-му міс. вагітності.

Доведено, що ГАМК-ергічні нейрони вентролатеральної ділянки гіпоталамуса мають нервові зв'язки з сітківкою ока та стовбуром мозку і також, як і пінеалоцити, експресують нейромедіатор VIP. Тому складові нейрогуморальної хроноперіодичної системи – СХЯ гіпоталамуса та пінеалоцити ШЗ – становлять центральний пейсмейкер, який задає і забезпечує ритмічність життєвих процесів.

Із завершенням програми «Геном людини» доведено, що в людини, як і в інших організмів, циркадіанна ритмічність забезпечується наявністю певних генів, які чітко експресуються у визначенні періоди онтогенезу. Ідентифіковано три гени родини Period (mPer1, mPer2 і mPer3), два гени родини Cryptochrome (mCry1 і mCry2), а також гени Clock, Bmal1 і CK1[19]. До певних етапів онтогенезу та регуляції біоритмів безпосередньо-

причетна активність значної частини мікро-РНК [7].

Низка інших часових генів перебуває в процесі вивчення. Незаперечно, часові гени експресуються в нейронах СХЯ гіпоталамуса.

Щоб з'ясувати як формується хроноперіодика в пренатальному онтогенезі, варто розглянути ембріогенез складових центрального пейсмейкера – шишкоподібної залози і СХЯ гіпоталамуса.

Таблиця 1

**Хронологія розвитку шишкоподібної залози у людини
(В.П. Пішак, В.М. Круцяк, 2000)**

№ п/п	Зміни	Стадія	Довжини зародка (в мм)
1	Поява епіфізарної бухти	I	5,6
2	Закладка передньої частки. Поява задньої спайки (commissurae posterior)	II	7
3	Утворення шару передньої частки. Поява фігур міотичного поділу.	III	10-12
4	Заступоподібна форма передньої частки. Поява fossacommissurae posterior.	IV	15-20
5	Виступоподібна форма передньої частки. Зникнення фігур мітозу. Поява спайки повідців (commissura habenulorum).	V	25-40
6	Значне сплюснення передньої частки. Відкидування всієї епіфізарної закладки назад. Закладка задньої частки.	VI	40-60
7	Передня частка плоска. Поява ходів у задній сильно збільшеній частці.	VII	60-100
8	Сильний ріст часток, особливо задньої. Значний розвиток ходів у задній частці. Поява organum graecommissurale.	VIII	100-200
9	Поява у шишкоподібній залозі клітин з невеликими темними ядрами. Початок запусіння ходів у задній частці.	IX	200-300
10	Повна тотожність у будові передньої і задньої часток. Поява порожнини у центральній частині органа. Облітерація верхівки епіфізарної бухти.	X	300 і більше

Зачатки ШЗ з'являються в ембріона людини на 6-7 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Як частина епіталамуса, зачаток ШЗ є похідним проміжного мозку - у цьому полягає одна з особливостей органа, похідне ектодерми, формується у вигляді випинання. Останнє поступово мігрує у глибину мозку, відбувається диференціювання клітин у дефінітивний епіфіз. Попереду від випинання міститься клітинна маса спонгіобластів. У ембріона 80 мм ТКД (тім'яно-куприкової довжини), а це 13 тиж. розвитку формуються ніжки ШЗ і з'єднувальна комісура. Як частина субкомісурального органа, випинання утворює замкнуту порожнину (шлуночок епіфіза). Внаслідок стовщення стінок шлуночка, порожнина поступово зникає чи заповнюється дрібними трубочками. У зародка у 3,5 міс. віку ШЗ повністю сформована.

Основним реалізуючим чинником добових ритмів є мелатонін, рецептори якого розташовані у багатьох структурах організму, зокрема в СХЯ гіпоталамуса. У новонароджених з уродженими вадами розвитку не тільки знижена продукція мелатоніну, а і відсутній характерний для здорових новонароджених дітей добовий ритм.

Одним з основних зовнішніх регуляторів синтезу мелатонін і, звичайно, біологічних ритмів, є світло. Як досягають світлові чинники зародка

чи плода? Формування і розвиток фотоперіодичної системи нащадків здійснюється за участі материнського мелатоніну, що доведено на щурах [22] та хом'ячках [17]. Отже як зародок, так і плід людини не синтезують мелатонін, останній постачається материнським організмом спочатку через плаценту, а пізніше з молоком матері.

Одночасне визначення рівня мелатоніну і серотоніну в плазмі крові новонароджених (у віці від 1 доби до 1 року) виявило, що впродовж перших 3-х міс. (за винятком першого тижня, коли в крові циркулює мелатонін, що надійшов з організму матері через плаценту) рівень гормону практично не реєструється і відсутній циркадіанний ритм його продукції [18]. Після року і до настання статевої зрілості синтез мелатоніну залишається постійним і на відносно високому рівні, а потім останній різко знижується.

Останніми роками з'ясовано, що порушення функції циркадіанної системи організму, зумовлено мутаціями генів «біологічного годинника» [25, 26]. Дослідами з використанням онтогенетичного підходу, а саме іммобілізація самок в останній тиждень вагітності, який вважають критичним для розвитку моноамінергічних нейронів, призводить до тривалого пошкодження механізмів нейромедіаторних і нейроендокринних систем у їх

нащадків [14, 20].

Існує уява про критичні періоди розвитку організму, коли вплив патологічного чинника призводить до найбільш тяжких наслідків для всього організму, зокрема спричиняє порушення в нервовій системі в процесі онтогенезу. Визначальним і критичним у становленні системи управління біоритмічною пластичністю плода і відповідно його адаптації є період гестації з 28-30 до 35-36 тиж. вагітності [2].

Упродовж 3-го триместру добовий ритм фізіологічних функцій у плода людини має високий ступінь відповідності материнським циркадіанним ритмам [29]. Ритмометрія функціональних показників життєзабезпечення плода (серцевої діяльності, трофоадаптаційних гормонів, синхронізації материнського і плодового кровотоку) на відміну від одиничних вимірів без врахування циркадіанних ритмів, дозволяє ефективно контролювати внутрішньоутробний стан плода [6].

Хронічний стрес матері під час вагітності (надмірна освітленість, негативні явища «світлового забруднення», робота в нічні години, нічний

шум від автомобілів та літаків та ін.), підвищує рівень кортикостероїдів (гормонів стресу), які проникають через плаценту і гальмують у плода формування шишкоподібної залози, викликають повне зруйнування ритму активність-спокій і сон-бадьорість.

Таким чином, пренатальний період життя людини щодо формування циркадіанної системи заслуговує не меншої уваги, ніж постнатальний. У процесі онтогенезу формується часова організація різних функцій і станів організму. Онтогенез кожної окремої функції характеризується появою і наступною зміною її ритмічності, поступовим збільшенням амплітуди коливань, збільшенням фази спокою і зменшенням фази активності та частоти коливань [8].

Хроноперіодична організація фізіологічних процесів та клінічних характеристик плода, виявлення дисинхронозу, як маркера патологічних станів забезпечить оптимальні лікувальні заходи, підпорядковані природним біологічним ритмам організму, який розвивається.

Література

1. Агаджанян Н.А. Десинхрониз: механизмы развития от молекулярно-генетического до системного уровня / Н.А. Агаджанян, Д.Г. Губин // Усп. физиол. наук. – 2004. – Т.35, №2. – С. 57-72.
2. Айламазян Э.К. Структура биологических ритмов плода человека // Э.К. Айламазян, Д.А. Ниаури // Акушерство и гинекология. – 1988. – №1. – С. 3-5.
3. Анохин П.К. Избранные труды: Философские аспекты теории функциональной системы / П.К. Анохин. – М., 1978. – 280с.
4. Арушанян Э.Б. Хронофармакология // Э.Б. Арушанян. – Ставрополь: СГМА, 2000. – 422 с.
5. Ата-Мурадова Ф.А. Развивающийся мозг. Системный анализ / Ф.А. Ата-Мурадова. – М., 1980. – 270с.
6. Биоритмологический подход к оценке состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденных / Ю.В. Тезиков И.С. Липатов, Н.М. Дремлюга, И.В. Козлова // Неонатология. – 2008. – №12(52). – С. 154-160.
7. Губин Г.Д. Роль микро-РНК в регуляции циркадианных ритмов у млекопитающих / Г.Д. Губин // Успехисовр. естествознания – 2012. – №1. – С. 32-37
8. Губин Г.Д. Суточные ритмы биологических процессов и их адаптивное значение в онто - и филогенезе позвоночных / Г.Д. Губин, Е.Т. Герловин. – Новосибирск: Наука, 1980. – 278 с.
9. Отсутствие фотопериодизма нарушает функционирование физиологических систем в постнатальном онтогенезе крыс / Е.А. Хижкин, В.Д. Юнаш, Л.Б. Узенбаева [и др.] // Труды Карельского науч. центра. РАН. – 2013. – №. – С. 149-158.
10. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: порівняльні ембріологічні паралелі / В.П. Пішак, В.М. Круцяк – Чернівці: Медик, 2000. – 128с.
11. Пішак В.П. Розвиток шишкоподібної залози та її хроноперіодика у пренатальному періоді онтогенезу людини / В.П. Пішак // Клін. анат. та операт. хірургія – 2013. – Т.12, №(43) – С.77-80.
12. Проблема восстановления функций системы контроля суточных ритмов организма при деструкции нейронов ствола головного мозга // А.В. Кульчицкий, А.А. Антипенко, С.Г. Пашкевич, Ю.Г. Дегтярев // Вестн. фонда фундамент. исслед. НАН Беларуси. – 2006. – №1. – С. 81-87.
13. Проблема пластичности в нервных сетях ствола головного мозга в норме и при патологии // В.А. Кульчицкий, А.А. Антипенко, С.Г. Пашкевич [и др.] // Наука и инновации. – 2005. – №9. – С. 35-41.
14. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок / А.Г. Резников, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко [и др.] // Эксперим. эндокринология – 2000. – Т.46, №1 – С.30-34.
15. Albrecht U. Functional genomic of sleep and circadian rhythm. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes / U. Albrecht // J. Applied Physiol. – 2002. – Vol. 92, №3. – P. 1348-1355.
16. Circadian disruption induced light-at-night accelerates aging and promoter tumorigenesis in rat / I.A. Vinogradova, V.N. Anisimov, A.V. Bukalev [et al.] // Aging. – 2009. – Vol.1, №10. – P. 855-865.
17. Davis F.C. Development of hamster circadian rhythms: role of the maternal suprachiasmatic nucleus / F.C. Davis, R.A. Gorski // J. Comp. Physiol. A. – 1988. – Vol. 162. – P. 601-610.
18. Korkmar A. Role of melatonin metabolic regulation / A. Korkmar // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2009. – Vol. 10, №4. – P. 261-270.
19. Molecular analysis of mammalian timeless / M.J. Zylka, L.P. Shearman, J.D. Levine [etal.] // Neuron. –

1998. – Vol.21. – P. 1115-1122.

20. Narsinghani U., Developmental neurobiology of pain in neonatal rats / U. Narsinghani, K.J.S. Anand // *Lab. Animal.* – 2000. – Vol. 29, №9. – P. 27-39.

21. Period 3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young woman / Y. Zhu, H.N. Brown, Y. Zhan // *Cancer Epidemiol. Biomarker Prev.* – 2005. – Vol. 14, №1. – P. 268-270.

22. Reppert S.M. Maternal suprachiasmatic nuclei are necessary for maternal coordination of the developing circadian system / S.M. Reppert, W.J. Schwartz // *J. Neurosci.* – 1986. – Vol.6. – P. 2724-2729.

23. Reppert S.M. Prenatal function and entrainment of a circadian clock / S.A. Reppert, D.R. Weaver, S.A. Rivkees // *Res. Perinat. Med.* – 1989. – Vol. 9. – P. 25-44.

24. Rowe A.S. Melatonin in rat milk and the likelihood of its role in postnatal maternal entrainment of rhythms / A.S. Rowe, D.J. Kennaway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 797-804.

25. Stevens R.G. Circadian destruction and breast cancer. From melatonin to clock genes / R.G. Stevens // *Epidemiology.* – 2005. – Vol. 16, №2. – P. 254-258.

26. The circadian gene period 2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vitro / L. Fu, H. Pelicano, J. Liu [et al.] // *Cell.* – 2002. – Vol. 111. – P. 41-50.

27. Weissbluth L. Infantcolic: the effect of serotonin and melatonin circadian rhythms on the intestinal smooth muscle / L. Weissbluth, M. Weissbluth // *Med. Hypothes.* – 1992. – Vol.39. – P. 164-167.

28. Wiendols S. Micro RNA expression in zebrafish embryonic development / E. Wienholds, W.P. Kloosterman, E. Miska // *Science.* – 2005. – №309. – P. 310-311.

29. Wulff K. Der Einfluss der elterlichen Tagesrhythmik vor und der Geburt auf die Entwicklung der Tagesrhythmus beim Säugling / K. Wulff, R. Siegmund // *Z. Geburtshilfe Neonatal.* – 2002. – V. 206 (5). – S. 166-171.

СТАНОВЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

В.П.Пишак

Буковинский государственный медицинский
университет МЗ Украины
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Становление биологических ритмов в пренатальном периоде обусловлено онтогенезом супрахиазматических ядер гипоталамуса и шишковидной железы, активностью микро-РНК и часовых генов. Продемонстрировано участие этих процессов в модуляции физиологических ритмов.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, супрахиазматические ядра, шишковидная железа, микро-РНК, гены биологических часов.

FORMATION OF BIOLOGICAL RHYTHMS IN PRENATAL HUMAN ONTOGENESIS

V.P.Pishak

Bukovinian State Medical University
of HM of Ukraine
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. The formation of biological rhythms in prenatal period is associated with ontogenesis of suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus and pineal gland, activity of micro-RNA and clock genes. The involvement of these processes in the modulation of physiological rhythms was demonstrated.

Keywords: circadian rhythms, suprachiasmatic nucleus, pineal gland, micro-RNA, genes of the biological clock.