

# НАУКОВІ ОГЛЯДИ

© О.І. Захарчук, В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, 2013

УДК 612.821.7.017.2

О.І. ЗАХАРЧУК, В.П. ПІШАК, М.І. КРИВЧАНСЬКА

*Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки, Чернівці*

## БІОЛОГІЧНІ РИТМИ І СОН

У роботі проведено аналіз наукової літератури щодо змін фізіологічних і біохімічних механізмів циркадіанного контролю біологічних ритмів в організмі, що є однією з причин недостатньо ефективної корекції патологічних станів, що розвиваються в організмі при порушенні центральної регуляції функцій і проявляються у вигляді десинхронозів, афективних психозів (зокрема, ендогенних депресій), маніакально-депресивних станів, ангедонії та інших розладів. Розвиток подібних патологічних станів супроводжується зниженням працездатності та загостренням сезонно-афективних станів.

У людини і багатьох тварин періоди сну і неспання мають пряму залежність від добової зміни дня і ночі. Сон життєво необхідний високоорганізованим тваринам і людині. Особливості сну відображають його пристосувальний характер до умов проживання та до чинників довкілля.

**Ключові слова:** біологічні ритми, сон, десинхроноз, адаптація

Ритмічна зміна дня і ночі протягом багатомільйонної еволюції природи має важливе інформаційне значення для живих істот. Сформувалися регуляторні механізми, спрямовані на контроль сталості внутрішнього середовища організму за різних умов освітленості.

У світі близько 150–200 млн людей щорічно страждають від вираженої депресії і приблизно дві третини цих пацієнтів у стані депресії схильні до суїцидальних спроб, піки яких припадають на весняний і осінній періоди.

Під біологічними ритмами розуміють закономірні коливання інтенсивності процесів і фізіологічних реакцій, в основі яких лежать зміни метаболізму біологічних систем, зумовлені впливом зовнішніх (зміна освітленості, температури, магнітного поля, інтенсивності космічних випромінювань, морські припливи і відливи, сезонні і сонячно-місячні впливи) і внутрішніх (нейрогуморальні процеси, що мають певний, спадково закріплені ритми) чинників [1, 2, 3, 6, 16].

Біоритми, з одного боку, мають ендогенну природу і генетичну регуляцію, а з іншого – їх функціонування пов'язане з модифікуючими чинниками зовнішнього середовища – первинними і вторинними синхронізаторами. У тварин і рослин основним первинним синхронізатором виступає сонячне світло. У людини крім освітленості важливу роль у формуванні біологічних ритмів відіграють соціальні чинники (початок і кінець робочого дня, періоди відпочинку і сну, прийом їжі тощо).

Під впливом регулярно повторюваних впливів екзогенних ритмів у процесі еволюції в живих системах виникли структурно-функціональні елементи (осцилятори), що контролюють ендогенні ритми. При тривалій ізоляції біоритми можуть

переходити на власну частоту, раніше індуковану ззовні, а при нав'язуванні зовнішнього ритму можуть змінювати фазу власного ритму.

Найбільш важливу групу біоритмів складають сезонні, річні ритми, зумовлені обертанням Землі навколо Сонця (сезонні зміни рослинного покриву Землі, міграція птахів, зимова сплячка ряду видів тварин та інші). Сезонні коливання фізіологічних показників у багатьох теплокровних тварин і у людини певною мірою повторюють добові: в зимовий період відзначається зниження обміну речовин і рухової активності, у весняно-літній – активація фізіологічних процесів [3, 4].

За функціями біологічні ритми ділять на фізіологічні (з періодами від часток секунди до декількох хвилин) та екологічні (адаптивні) ритми, які збігаються за тривалістю з яким-небудь природним ритмом навколишнього середовища.

Фізіологічні ритми – робочі цикли окремих систем (дихальна, серцево-судинна та інші). Екологічні ритми – група з чотирьох біологічних ритмів з різними періодами: циркадіанні (навколодобові, близько 24 год), припливні (близько 24,8 та 12,4 год), місячні (близько 29,5 діб) і річні (близько 12 міс). Екологічні ритми служать організму біологічними годинниками. Період екологічного ритму постійний, закріплений генетично, на відміну від фізіологічного. Завдяки цим ритмам організм «орієнтується» в часі [5, 16].

Наприкінці 60-х років ХХ сторіччя було введено поняття циркадіанного, або цілодобового, ритму (близько [лат. *circa*] дня [лат. *dies*]) [16]. Циркадіанні ритми належать до вільнопротікаючих ендогенних ритмів, безпосередньо пов'язаних з циклічною зміною освітленості, тобто з обертанням Землі навколо своєї осі.

Всього до теперішнього часу у людини і тварин виявлено більше ніж 300 функцій і процесів, що мають цілодобову ритміку [3, 6, 7]. Встановлено наявність циркадіанних ритмів рухової активності, температури тіла і шкіри, частоти пульсу і дихання, кров'яного тиску, діурезу тощо. До добових коливань схильні вміст різних речовин у тканинах і органах тіла, у крові, сечі, поті, слині, інтенсивність обмінних процесів, енергетичне і пластичне забезпечення клітин, тканин і органів. По суті, в цілодобовому ритмі коливаються всі ендокринні та гематологічні показники, показники нервової, м'язової, серцево-судинної, дихальної і травної систем. Чутливість організму до різноманітних чинників зовнішнього середовища, переносимість функціональних навантажень, лікарських препаратів, хірургічних втручань також має циркадіанну ритміку.

Кожна функція має добові піки і спади. Показано, що маса тіла досягає максимальних значень о 18.00 – 19.00 год, рівень еритроцитів у крові – о 11.00 – 12.00 год, лейкоцитів – о 21.00 – 23.00 год, гормонів у плазмі крові – о 10.00 – 12.00 год, інсуліну – о 18.00 год, загального білка крові – о 17.00 – 19.00 год, фізична витривалість людини досягає максимуму о 21.00 – 24.00 год, але, в той

же час, в нічні години швидше наступає кисневе голодування м'язів, що зумовлено падінням у цей час швидкості кровотоку (рис.1). У людини найбільший діапазон коливань артеріального тиску реєструється в ранкові години. Даний факт пов'язують з підвищенням фізичної та розумової активності після пробудження, а найменший – з періодом сну або мінімальної активності. Поступове підвищення артеріального тиску в ранкові години пов'язане з активуючою діяльністю нейрогуморальних систем (підвищенням в крові концентрації кортизолу, адреналіну, норадреналіну, реніну). Підвищення і зниження концентрації кортизолу у більшості людей обернено пропорційне добовому рівню мелатоніну – основного гормону шишкоподібної залози. Так, рівень кортизолу в крові починає наростати опівночі і досягає максимуму до 06.00 – 08.00 год ранку, до цього часу практично припиняється вироблення мелатоніну [8]. Приблизно через 12 год концентрація кортизолу починає знижуватися, а ще через 2 год запускається синтез мелатоніну. У нічний час знижується активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем, зменшується загальний периферійний судинний опір, хвилиний об'єм кровообігу [12, 17].

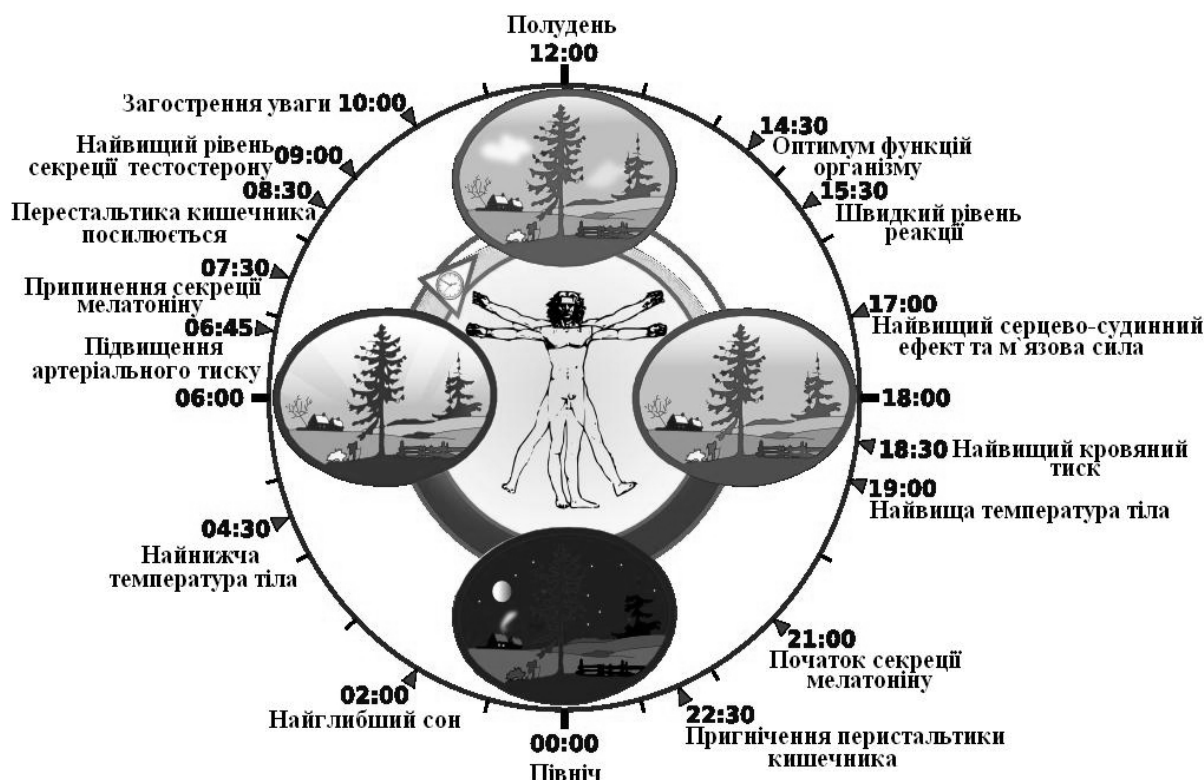


Рис. 1. Біологічний годинник людини (за David J. Tenenbaum, 2012)

Таким чином, практично всі процеси життєдіяльності тим чи іншим чином підпорядковані циркадіанній ритміці. Крім основного цілодобового періодизму наше життя пронизує півторагодинний «діурнальний» цикл, який визначає вдень чергу-

вання сонливості і бадьорості, виникнення голоду і спраги, а вночі – зміну повільного і парадоксального сну тощо.

Чергування станів сну і неспанья спостерігається на всіх етапах еволюційної драбини: від

нижчих хребетних і птахів до ссавців і людини. Безсумнівно, що подібна універсальна організація ритмічного чергування активності і спокою має глибокий фізіологічний сенс. Добре відомо, що під час сну відбуваються значні фізіологічні зміни в роботі центральної нервової системи, автономної нервової системи, в інших системах і функціях організму.

У людини і багатьох тварин період сну і неспання приурочений до добової зміни дня і ночі. Сон життєво необхідний високоорганізованим тваринам і людині. При цьому, особливості сну різних тварин відображають його пристосувальний характер до умов проживання і до чинників довкілля.

Сон людини організований циклічно. Протягом сну розрізняють п'ять стадій. Чотири стадії повільнохвильового сну (I стадія (дрімота) займає в середньому 12,1%; II стадія (сонні веретена) – 38,1%; III стадія ( $\delta$ -сон) – 14,2%; IV стадія ( $\delta'$ -сон) – 12,1%) і одна стадія швидкого (V стадія (парадоксальний сон) – 23,5%). Весь нічний сон складається з 4-5 циклів, кожен з яких розпочинається з перших стадій повільного і завершується фазою швидкого сну. У людини кожний цикл триває близько 90 – 100 хв, у щура – 12 хв, у собаки – 30 хв, у слона – близько 2 год [13, 14].

Повільнохвильовий сон супроводжується зниженням вегетативного тону, що супроводжується зниженням активності різних систем організму. Останнє призводить до зменшення обсягу і швидкості циркулюючої крові, частоти дихання і серцевих скорочень, зниження слиновиділення і т. д. Під час парадоксального сну спостерігаються зворотні процеси – дихання стає нерегулярним, неритмічним, міняючись за глибиною, кров'яний тиск і температура тіла піднімаються, шлунковий сік і адреналін виділяються швидше. Для окремих стадій сну характерні певні гормональні зрушення. Так, під час  $\delta$ -сну збільшена секреція гормону росту, стимулюючого обмін у тканинах. Під час швидкого сну посилена секреція гормонів кори наднирників, яка в неспанні зростає при стресі. Інтенсивність енергетичного обміну в мозковій тканині під час повільного сну майже така ж, як у стані спокійної бадьорості, а під час швидкого сну вона значно вища.

Виділяють ієрархічно побудовану мозкову систему регуляції циклу сну і неспання. Зміна фаз сну і неспання пов'язана з вегетативною, соматичною, психічною системами, лімбіко-ретикулярним комплексом. На сьогоднішній день виділяють близько десятка систем тонічної деполяризації, або активації кори мозку, які умовно називають «центрами неспання». Останні розташовуються на всіх рівнях мозкової осі: у довгастому мозку, в ретикулярній формації моста, середньому і проміжному мозку (регулюють зміну «швидкої» і «повільної» фаз сну) і дорзальних ядрах, в задньому гіпоталамусі і базальних ядрах переднього

мозку. В якості медіаторів нейрони цих відділів мозку виділяють глутамінову кислоту, ацетилхолін, норадреналін, серотонін і гістамін. У людини порушення діяльності будь-якої з цих систем некомпенсується за рахунок інших, що несумісне зі свідомістю і призводить до коми. Наприкінці 80-х років XX століття був знайдений центр повільного сну. Показано, що нейрони, активність яких незначна при неспанні, але різко зростає в період звичайного сну і припиняється під час парадоксального, розташовані в передньому гіпоталамусі, в так званому вентролатеральному преоптичному ядрі (медіатор – гамма-аміномасляна кислота, ГАМК).

Порушення циклу "сон-неспання" залишається актуальною проблемою і до теперішнього часу. Вони охоплюють від 28% до 45% популяції, і для половини з цієї кількості людей вони є істотною клінічною проблемою, яка потребує спеціальної діагностики та лікування. З циклом "сон-неспання" тісно пов'язують клініку мозкового інсульту. У 75% випадків інсульту розвиваються в денний час, а в 25% – у період нічного сну [3]. Порушення ритмів та розлади сну можуть призвести до психічних захворювань. Відзначено, що при різних депресивних розладах у 83%–100% випадків відзначають порушення нічного сну. Причинами розвитку депресії при органічних захворюваннях центральної нервової системи є патологічні зміни в мозку, пов'язані з певними нейрохімічними дефектами. Найчастішою формою органічної депресії у неврологічній клініці є паркінсонізм (депресія трапляється у 30% – 90% хворих на паркінсонізм).

Отже, в організмі ссавців і людини багато процесів мають перебіг із цілодобовою ритмікою. Зокрема, порушення сну прямо пов'язане з циркадними ритмами. У процесі зміни «швидкої» і «повільної» фаз сну відзначають коливання функціональних показників і тону автономної нервової системи, які характерні й протягом доби (зміна дня і ночі).

Світло є первинно-періодичним чинником: закономірна зміна дня і ночі, як і сезонні зміни довжини світлої частини доби, відбуваються з певною ритмічністю. Для гоміотермних (теплокровних) тварин, у тому числі й для людини, основним тригером є фотоперіод (тривалість добової і сезонної освітленості) [1, 19]. Даний факт зумовлений найбільшою стабільністю фотоперіоду щодо інших параметрів навколишнього середовища, а також збігом з головним зовнішнім періодичним чинником – обертанням Землі навколо Сонця.

Нейрофункціональну систему, що сприймає зміну тривалості добової і сезонної освітленості, називають фотоперіодичною системою головного мозку. Вона є складовою частиною хроноперіодичної системи організму.

Закономірна динаміка умов освітлення відіграє важливу роль у регуляції періодичних явищ у

житті представників органічного світу. Фотоперіодичні реакції виявлені в тій чи іншій формі практично у всіх видів тварин і у людини.

Фотоперіодична система організму включає в себе циркадіанний і циркануальний компоненти [4, 18]. Кожний з них здатний реагувати на зміну фотоперіоду. Протягом доби реагує циркадіанна частина, а на більш тривалу його динаміку (тривалість тижневої, місячної, сезонної освітленості) – циркануальна. Встановлено, що циркадіанні ритми задіяні в контролі циркануальних змін.

Циркадіанний ритм дуже подібний на 24-годинний формат часу у нашому організмі, він регулює певні фізичні, психічні та поведінкові зміни. При порушенні навколдобового ритму організм намагається налаштувати і повернути його в нормальний стан [15].

Зрушення циркадіанного ритму призводять до відчуття втоми протягом дня, відсутності бадьорості після пробудження, і, як це не парадоксально, до труднощів із засипанням. Виникає зміна апетиту, почуття сонливості протягом дня, головні болі, безсоння, відсутність денної бадьорості, хворобливість м'язів. Цей розлад виникає у людей, які літають на відстань у декілька часових поясів, особливо на Захід, тому що потрібно лягати спати раніше, ніж потребує ваш організм. Для людини це важко. Якщо їхати на Схід, то виникає менше проблем, тому що лягати пізніше спати, поки організм не пристосувався до нового часового поясу, легше [10, 11].

Відповідна ситуація спостерігається й при переведенні годинників на «літній» чи «зимовий» час.

*Синдром затримки фази сну* характеризується тим, що людині важко прокидатися вранці, спостерігається нездатність заснути до пізнього вечора, більша продуктивність праці наприкінці дня, нічна бадьорість. Цей розлад характерний для людей з ніком "сова", які не можуть спати до пізнього вечора. Прокинувшись зранку такі люди не бажають йти на роботу або на навчання, але вони мають тенденцію бути дуже продуктивними вночі. Особливо схильні до цього, зокрема, підлітки і молоді люди, цим порушенням страждають приблизно сім відсотків молоді. Вважається, що цей синдром зумовлений генетичними факторами, які впливають на ту частину мозку, яка управляє добовим ритмом.

Робота в нічний час, коли більшість людей спить, може порушити ритм та належний сон. Трапляються труднощі в підтримці соціального

життя, фрагментованість сну, відсутність бадьорості під час роботи, постійне недосипання. Можна налаштуватися на роботу в нічну зміну, але це вимагає дотримуватися регулярного сну, який допоможе встановити новий добовий ритм.

*Синдром раннього сну* характеризується надмірною сонливістю на початку вечора, безсонням, прокиданням удосвіта. Люди з цим синдромом засинають рано, прокидаються посеред ночі. Це змушує людину жити за іншим розкладом, ніж більшість інших людей. Надмірна сонливість на початку вечора, неспання вночі й удосвіта може перешкоджати в соціальному житті, та створювати несприятливі умови для інших членів їхніх родини. На цей синдром, перш за все, страждають люди похилого віку.

*Розлади 24-годинного ритму* характеризуються нездатністю підтримувати постійний графік сну, надмірною сонливістю вдень, безсонням. Режим циклу сну/пробудження супроводжується переривчастим безсонням, раннім пробудженням і пізнім засипанням. Виникає надмірна втома. Трапляється частіше у людей, які втратили зір, тому що вони не можуть сприймати світ. Світло допомагає мозку регулювати добовий ритм. Цей розлад діагностується не часто, але може бути неперекорним.

Таким чином, добовий ритм є дуже особистим. Найбільш важливим кроком у регулюванні циклу сну/пробудження є дотримання послідовного графіку сну і відпочинку.

#### **Висновки.**

Добові розлади ритму сну трапляються досить часто, супроводжуються певною симптоматикою і вимагають диференціальної діагностики клінічних проявів. Найчастіше розладу сну проявляються у вигляді неузгодженості періодів сну і фізичних та/або соціальних 24-годинних екологічних циклів. Двома найпоширенішими порушеннями циркадіанного ритму сну є затримка фази засипання (у молоді й підлітків) і передчасна фаза засипання (трапляється у літніх людей) – ситуації, в яких період сну зміщується на більш пізній або ранній час, відповідно. Важливо ці розлади завжди мати на увазі, оскільки вони можуть бути сплутані з безсонням і надмірною сонливістю. Існує цілий ряд можливих діагнозів, які представляють клінічний інтерес. Основним синхронізатором біологічного годинника залишається світло, але й застосування екзогенного мелатоніну у дозі 0,5 мг має суттєвий ефект щодо усунення порушень хроноструктури як сну, зокрема, так і багатьох інших функцій організму людини.

#### **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Заморский И.И. Латеральное ядро перегородки мозга: морфологическая и функциональная организация, роль в формировании хроноритмов / И.И. Заморский, В.Ф. Мыслицкий, В.П. Пишак // Успехи физиол. наук. — 1998. — Т. 29, № 2. — С. 68—87.
2. Ковальзон В. М. Человек и его здоровье. Мелатонин — без чудес / В.М. Ковальзон // Природа. — 2004. — № 2. — С. 24—26.
2. Ковальзон В.М. Мелатонин и сон / В.М. Ковальзон, А.М. Вейн // В кн.: Мелатонин в норме и патологии. — М., 2004. — С. 182—197.
4. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.

5. Пішак В.П. Клінічна анатомія шишкоподібного тіла / В.П. Пішак.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 160 с.
6. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи / В.П. Пішак, О.І. Захарчук, О.В. Пішак. — Чернівці: Прут, 1997. — 270 с.
7. Хавинсон В.Х. Роль пептидов в епигенетической регуляции активности генов в онтогенезе / В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин, Б.Ф. Ванюшин // Бюл. экперим. биол. и мед. — 2011. — Т.152, №10. — С. 452—457.
8. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І. Замороський, С.С. Ткачук. — Чернівці, 2012. — 264 с.
9. Aging and the circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age / Z.Y. Zhao, Y. Xie, Y.R. Fu [et al.] // Chronobiol. Int. — 2002. — Vol. 19, № 6. — P. 1171—1182.
10. An American Academy of Sleep Medicine Review: Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. PDF, 24 pages. November 2007.
11. An American Academy of Sleep Medicine Review: Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder, and Irregular Sleep-Wake Rhythm. PDF, 18 pages. November 2007.
12. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J. Biol. Rhythms. — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 291—303.
13. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders / Sack Robert L; Auckley Dennis; Auger R. [et al.] // An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep. 2007 November 1; 30(11): — P. 1460—1483. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082105/. Accessed June 8, 2010
14. Circadian Sleep Disorders, Other. Sleep Education.com. www.sleepeducation.com/Disorder.aspx?id=63. Accessed June 8, 2010
15. Foldvary-Schaefer N. The Cleveland Clinic Guide to Sleep Disorders / N. Foldvary-Schaefer // New York: Kaplan Publishing, 2009. — 567 p.
16. Halberg F. Chronobiology: methodological problems / F. Halberg // Acta. Med. Rom. — 1980. — № 18. — P. 399—440.
17. Light at night: Mixed blessing! / Terry Devitt, S.V. Medaris, David J. Tenenbaum [et al.] //http://whyfiles.org/2012/light-at-night-mixed-blessing/
18. The photoperiod entrains the molecular clock of the rat pineal / L.Engel, V.Lorenzkowski, C.Langer [et al.] // Eur. J. Neurosci. — 2005. — Vol. 21, № 8. — P. 2297—2304.
19. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management / N. Zisapel // CNS Drugs. — 2001. — Vol. 15, № 4. — P. 311—328.

O.I. ZAKHARCHUK, V.P. PISHAK, M.I. KRIVCHANSKAYA

*Bukovina State Medical University, Department of Medical Biology, Genetics and Pharmaceutical Botany, Chernivtsi*

#### BIOLOGICAL RHYTHMS AND SLEEP

In work analyzed the changes of physiological and biochemical mechanisms of circadian control of biological rhythms in the body, which is one of the reasons for underperformance correction of pathological conditions that develop in the body in violation of central function's regulation and are manifest itself as desynchronization, affective psychoses (particularly endogenous depression), manic-depression, anhedonia and other disorders. The development of such pathological conditions accompanied by falling capacity and exacerbation seasonally-affective states.

In humans and many animals periods of sleep and wakefulness have a direct correlation to the daily change of day and night. Sleep is vital to highly organized animals and man. Features sleep reflects its adaptive nature to the living conditions and to environmental factors.

**Key words:** biological rhythms, sleep, desynchronization, adaptation

**Стаття надійшла до редакції 3.03.2013 р.**