

УДК 612.181:577.31:612.67 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2526928>

**ДОБОВІ РИТМИ ТА ЇХ ДИСБАЛАНС, ЯК ОДИН З МЕХАНІЗМІВ  
ПОРУШЕННЯ ЗДОРОВ'Я СУЧАСНОЇ ЛЮДИНИ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Гоженко А. І., Гришко Ю. М.**

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична  
стоматологічна академія», Полтава*

**СУТОЧНЫЕ РИТМЫ И ИХ ДИСБАЛАНС, КАК ОДИН ИЗ  
МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ СОВРЕМЕННОГО  
ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Гоженко А. И., Гришко Ю. М.**

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская  
медицинская стоматологическая академия», Полтава*

**CIRCADIAN RHYTHMS AND THEIR IMBALANCE AS ONE OF THE  
MECHANISMS OF HEALTH DISRUPTION IN MODERN PEOPLE  
(REVIEW)**

**A.I. Gozhenko, Yu.M. Hryshko**

*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava*

178

**Резюме (Summary)**

У статті розглядаються питання функціонування циркадних ритмів і їх значення в регуляції фізіологічних процесів. Обговорено роль фізіологічних біоритмів і гормону мелатоніну як універсального біорегулятора, адаптогена і стабілізатора функцій ЦНС. Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Аналізуються також молекулярно-генетичні аспекти біологічного годинника і питання його взаємозв'язку з метаболізмом ліпідів. Узагальнено сучасні уявлення про біологічні ритми вуглеводного обміну і його ролі в етіології і патогенезі цукрового діабету. Обговорюється вплив циркадних ритмів на показники ПОЛ.

У статті приділяється увага питанням десинхроноза, його причинам та наслідкам. Дисбаланс добових ритмів, викликаний зовнішніми або внутрішніми факторами, може призвести до зриву регуляторних систем організму, який полягає в розвитку метаболічних порушень, що в свою чергу може стати причиною порушень здоров'я сучасної людини.

**Ключові слова:** циркадні ритми, десинхроноз, мелатонін, метаболізм.

В статье рассматриваются вопросы функционирования циркадных ритмов и их значение в регуляции физиологических процессов. Обсуждена роль физиологических биоритмов и гормона мелатонина как универсального биорегулятора, адаптогена и стабилизатора функций ЦНС. Одними из наиболее важных про-

цессов в организме являются метаболические циркадные ритмы. Анализируются также молекулярно-генетические аспекты биологических часов и вопросы их взаимосвязи с метаболизмом липидов. Обобщены современные представления о биологических ритмах углеводного обмена и его роли в этиологии и патогенезе сахарного диабета. Обсуждается влияние циркадных ритмов на показатели ПОЛ.

В статье уделяется внимание вопросам десинхроноза, его причинам и следствиям. Дисбаланс суточных ритмов, вызванный внешними или внутренними факторами, может привести к срыву регуляторных систем организма, который заключается в развитии метаболических нарушений, что в свою очередь может стать причиной нарушений здоровья современного человека.

**Ключевые слова:** циркадные ритмы, десинхроноз, мелатонин, метаболизм.

The paper examines the issues of circadian rhythms functioning and their significance in the regulation of physiological processes. The author discusses the role of physiological biorhythms and melatonin as a universal bioregulator, adaptogen, and stabilizer of the CNS functions. Metabolic circadian rhythms are among the most important processes in the body. The paper analyzes the molecular and genetic aspects of the biological clock and its interrelation with lipid metabolism. The modern views on the biological rhythms of carbohydrate metabolism and its role in the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus have been summarized. The influence of circadian rhythms on the LPO parameters has been discussed.

The paper focuses on the issues of desynchronization, its causes and consequences. The imbalance of circadian rhythms, caused either by external or internal factors, may lead to the disruption of the body's regulatory systems, which consists in the development of metabolic disorders. This, in its turn, may cause disorders of the modern person's health.

**Key words:** circadian rhythms, desynchronization, melatonin, metabolism.

### Вступ

Найважливішими проблемами сучасної медицини продовжують залишатися профілактика і лікування захворювань людини. Безсумнівно, що перспективи прогресу в медичних технологіях залежать не тільки від досягнень фундаментальних наук, а й особливо від розуміння сутності життя людини в його двох основних станах — здоров'я і хвороби. У зв'язку з цим останнім часом магістральним напрямком медицини стає здоров'я, його підтримка, особливо шляхом його управління [ 1].

Проблеми фізіології і патофізіології циркадних ритмів, аналізу їх ролі в патогенезі різних захворювань, як і питання хронобіології і хрономедицини в

цілому, є сьогодні одними з найбільш актуальних з точки зору клінічної практики. Інтенсивне вивчення механізмів циклічності процесів життєдіяльності організму на молекулярному, клітинному і системному рівнях дозволило наблизитися до розуміння можливостей їх спрямованої регуляції при самих різних формах патології та, перш за все, захворюваннях ЦНС.

Порушення циклу сон-неспанья, пов'язані з цим зрушення в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядають як важливий фактор старіння мозку, розвитку стресіндукованих реакцій і, нарешті, як суттєвий компонент патогенезу різних неврологічних і психічних захворювань і, зокрема, не-

врозів, цереброваскулярної патології, депресивних розладів та ін. [2].

Уявлення про ритмічність в живій природі є ключовим. Ритми присутні в організмі з моменту його зародження до смерті, набуваючи при цьому особливих рис. Під біологічними ритмами розуміють фізіологічні процеси, що повторюються через рівні проміжки часу, що відрізняються інтенсивністю і складністю втягнених структур (періодично повторювані зміни характеру і інтенсивності біологічних процесів та явищ, властиві живій матерії на всіх рівнях її організації — від молекулярних і субклітинних). Залежно від походження індукуючого агента біологічні ритми поділяються на екзогенні, викликані періодичним впливом ззовні, і ендогенні, автономні, обумовлені активними процесами в самому організмі [3].

Встановлено, що цілодобові зміни запрограмовані генетично і забезпечують особливості протікання всіх біохімічних, молекулярних і фізіологічних процесів в організмі гоміотермних тварин, до числа яких належить і людина. До теперішнього часу виявлено понад 300 функцій, які мають добову синхронність. Серед величезного числа показників, які схильні до циклічності протягом 24 год, можна виділити наступні: масу тіла, кількість еритроцитів і лейкоцитів в крові, рівень гормонів в плазмі, артеріальний тиск, фізичну витривалість, температуру тіла, больовий поріг чутливості та ін. [4].

Біоритмологія ввела принципово нове в клінічному плані поняття «десинхроноз», яке практично не застосовувалося в клінічній практиці, незважаючи на закладене в ньому розуміння стану живого організму і, звичайно, організму людини. Тільки за допомогою цього поняття можна пояснити зміни в організмі, що викликаються десинхронозом, які можна передбачити і попередити. Під десинхронозом розуміють

неблагополуччя організму, патологічний синдром, що супроводжує десинхронізацію ритмів. Розрізняють зовнішній і внутрішній десинхроноз, ступінь його вираженості — початковий, помірний, виражений. Причиною зовнішнього десинхроноза найчастіше є перебудова звичного заданого часу, що веде до конфліктів з циркадіанними ритмами, їх перебудова (наприклад, при трансмеридіанних перельотах, змінній і нічній роботі і т. д.). Десинхроноз може також виникати як порушення адаптації при різній патології, старості. За механізмом розвитку десинхроноз є стресом [3].

Циркадіанний ритм закріплений генетично і підлаштований під зміну дня і ночі. Його порушення клінічно проявляється втому, нездужанням, порушенням сну, нерідко загостренням захворювання або навіть його виникненням. Для наочності практичним прикладом виникнення десинхроноза може служити стан, що викликається перельотом на далекі дистанції зі зміною часових поясів, так званий Джет Лаг (від англ. Jet Lag). Люди, за родом своєї діяльності змушені здійснювати трансмеридіанне переміщення (бізнесмени, туристи, військові, спортсмени, льотчики, залізничники) добре знайомі з цими розладами, ступінь вираженості яких нерідко є серйозною перешкодою для успішного здійснення їх професійних обов'язків [5].

Для забезпечення циркадіанної ритміки організму — найдавнішої адаптаційної системи — в організмі людини існує система, що складається з сітківки ока (світло, темрява), супрахізматичного ядра (СХЯ), гіпоталамуса, епіфіза. Ця система по суті і визначає цілодобовий і відповідно сезонні ритми організму. Саме вони є визначальними у функціонуванні організму і виникнення десинхроноза [3].

### **Роль мелатоніну в регуляції циркадних ритмів організму**

Основним синхронізатором біологічного годинника організму є світло, що досягає СХЯ від фоторецепторів сітківки через спеціалізовану систему провідних шляхів [2,6]. Подальша реалізація регуляторних хронобіологічних процесів здійснюється через залучення в цей процес іншого ядра гіпоталамуса — паравентрикулярного (ПВЯ), від якого провідні шляхи йдуть до епіфізу, де здійснюється синтез і продукція «гормону сну» — мелатоніну — головного чинника гуморальної регуляції циклу сон-неспанння і одного з ключових чинників, що визначають адаптаційні можливості ЦНС і всього організму [2]. За даними В. Я. Бродського і співавт. [3,7], мелатонін — маркер прямих міжклітинних взаємодій. Синхронізація ритму — важливий процес функціонування органів ссавців, показник прямих міжклітинних взаємодій [3].

Роль і функції мелатоніну в організмі дійсно унікальні і в найзагальнішому вигляді включають [ 2,8]:

а) регуляцію циркадних і сезонних ритмів; б) регуляцію психоемоційної і когнітивної сфери; в) антиоксидантну, нейро- і геропротекторну дію; г) імуномодулюючу дію; д) вегетостабілізуючу дію; е) онкопротекторну дію; ж) універсальну стреспротекторну дію. Свої ефекти мелатонін реалізує двома шляхами: 1) через систему специфічних мелатонінових рецепторів (MT1, MT2, MT3), різних по функції (збуджуючі і гальмівні) і локалізації (мембранні та ядерні) і широко представлених в ЦНС і периферичних органах; 2) шляхом взаємодії (за рахунок свого вільного проникнення через всі тканинні і гістогематичні бар'єри) з іншими ядерними рецепторами і субклітинними структурами [2, 9].

Мелатонін бере участь у створенні та коригуванні циркадного ритму,

здійснюючи його синхронізацію з циклом «світло-темрява». Це досягається за рахунок його впливу на СХЯ, а також шляхом зміни секреції інших гормонів і біологічно активних речовин. Мелатонін вважається контролером роботи багатьох залоз внутрішньої секреції. Під його регуляцією знаходяться такі процеси організму, як «сон-неспанння», локомоторна активність, температура тіла і деякі інші. Встановлено, що синтез гормону епіфізу має добові особливості і починається за кілька годин до сну. При цьому найвищий рівень його в крові відзначається до середини ночі, а до моменту пробудження його кількість поступово зменшується [4]. Будучи природним хронобіотіком, який синхронізує циркадні біоритми, мелатонін забезпечує нормалізацію різних сторін діяльності ЦНС, виведених з рівноважного стану, тобто десинхронізованих. У клінічній практиці це відображається в наявності гіпногенного ефекту мелатоніну, який є основою для провідного клінічного показання до його застосування — інсомнія різної природи [2]. Порушення клітинної взаємодії призводить до включення механізмів клітинної загибелі. Мелатонін визначає ритмічну діяльність, тобто, по суті є універсальним адаптогеном, який «підлаштовує» функції (внутрішній годинник) організму до постійно мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Ця обставина є ключовим у питанні виживання організму, ефективності його функціонування незалежно від рівня його організації. Крім того, антиоксидантні властивості мелатоніну визначають його протективні здатності при вільнорадикальних ураженнях ДНК, ліпідів, білків. Мелатонін може впливати на вільнорадикальні процеси в будь-якій клітині організму. Не менш значимими видаються й імуномодулюючі властивості мелатоніну, обумовлені регуляцією як продукції самих імунокомпетен-

тних клітин, так і секреції ними цитокінів. Доведено, що мелатонін є месенджером не тільки основного ендогенного ритму, але і його коректором щодо навколишнього середовища. У зв'язку з цим, будь-яка зміна продукції мелатоніну, що виходить за рамки природних фізіологічних коливань, може призвести до неузгодженості біологічних ритмів як організму між собою (внутрішній десинхроноз), так і з ритмами навколишнього середовища (зовнішній десинхроноз). Зокрема, порушення продукції мелатоніну є причиною синдрому раптової смерті, ідіопатичної кишкової коліки новонароджених, сезонних афективних розладів [3].

Як було сказано, будь-яке захворювання супроводжується десинхронозом і чим воно важче протікає, тим яскравіше він виражений. Це було показано на прикладі хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), гіпертонічну хворобу (ГХ), виразкову хворобу та з іншими захворюваннями. Маркером ступеня десинхроноза служать кількість і ритм продукції мелатоніну протягом доби. Встановлено, що чим важче протікає захворювання, або чим частіше настає загострення, тим менше стає продукція мелатоніну, тим більше згладжується різниця між нічною і денною його продукцією, яка зменшується і у важких випадках практично стає однаковою. У період ремісії крива продукції мелатоніну повертається до тієї, яка була до загострення. Проте вона не буде відповідати нормальній, що підтверджує точку зору про те, що хворий з хронічним захворюванням в більшій чи меншій мірі залишається в стані нестійкої рівноваги. Важливими виявилися дослідження, які показали прогресивне зниження продукції мелатоніну епіфізом зі збільшенням віку, що призводить до значного зменшення різниці між нічним і денним рівнем гормону. Особливий інтерес представ-

ляють сезонні загострення захворювань внутрішніх органів. У період біологічної весни і осені параметри циркадіанних ритмів організму знаходяться в процесі підйому або зниження їх амплітуди, тобто в протифазі. Цей момент, з нашої точки зору, є одним з вирішальних у патогенезі сезонних загострень захворювання, так як призводить до стану, який можна назвати сезонним фізіологічним десинхронозом [3].

Наявність циркадіанної ритміки артеріального і венозного тиску у людей свідчить про участь мелатоніну в регуляції функцій серцево-судинної системи. На користь цього також свідчить присутність рецепторів до мелатоніну в міжм'язовому шарі і ендотелії судин. У більшості досліджень на тваринах в умовах підвищеного тону артеріальних судин *in vitro* і *in vivo* продемонстровано, що як фізіологічні, так і фармакологічні дози мелатоніну дають судинорозширювальний ефект, однак вплив мелатоніну на судинний тонус неоднозначний і залежить не тільки від стану судин. Механізми, за допомогою яких мелатонін впливає на судинний тонус, включають в себе зв'язування мелатоніну з власними рецепторами гладком'язових клітин і ендотелію судин, впливаючи на адренергічні і пептидергічні закінчення периваскулярних нервів і на вторинні месенджери в ланцюзі адренергічної стимуляції м'язового скорочення, а також пригнічення секреції серотоніну структурами центральної нервової системи, вазопресину, гіпоталамусу і норадреналіну наднирниками. Роль мелатоніну в канцерогенезі старіння, порушеннях сну і при ряді захворювань надзвичайно важлива. Не менш важлива роль в організації праці і відпочинку. Таким чином, в багатьох сферах життя людини, будь-то праця, відпочинок, хвороби, вік, лікування і т. ін., — в усьому ключову роль відіграє ритмічна організація людини; вона є фундамен-

тальною основою [3]. Аналіз результатів недавніх досліджень дозволив зробити висновок, що існує тісний взаємозв'язок між системою синхронізації і процесами регулювання обміну речовин і енергії [4, 10]. Це пов'язано в першу чергу з тим, що робота циркадних ритмів допомагає ссавцям регулювати такі фізіологічні етапи, як прийом їжі під час неспання, а також голодування і відновлення сил в момент сну. Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Встановлено, що існує пряма залежність між синхронізом і процесами регуляції синтезу, всмоктування і секреції ліпідів [4, 11, 12]. При цьому зв'язок відзначається на декількох рівнях: біохімічному, молекулярному і генетичному. Крім мелатоніну існують і інші гормони, які демонструють циркадні коливання і впливають на метаболізм ліпідів (наприклад, адипонектин, кортикостерон, лептин і грелін) [4].

#### **Молекулярно-генетичні аспекти циркадних ритмів**

Нобелівська премія в галузі фізіології і медицини в 2017 р. присуджена за відкриття генів, що визначають роботу біологічного годинника — внутрішньоклітинного механізму, який управляє циклічними коливаннями інтенсивності різних біологічних процесів, пов'язаних зі зміною дня і ночі. Добові або цілодобові (циркадні) ритми присутні у всіх живих організмах від ціанобактерій до вищих тварин [13]. Кожна клітина на молекулярному рівні має спеціальні білки і транскрипційні ланцюги, які в певний час необхідно «вмикати» або «вимикати» для забезпечення їх належного функціонування. Молекулярні циркадні годинники можуть контролювати метаболічні процеси, ритмічно активуючи або пригнічуючи гени, залучені в обмін речовин [4, 14]. Тисячі годинних генів володіють циркадним характером експресії тривалістю приблизно 24 год.,

але насправді тільки близько третини з них виявляють циклічність в конкретних тканинах [4,15]. Безліч білків-осциляторів, які перебувають під контролем циркадних ритмів, помітно різняться в тканинах. Однак це вказує на те, що програма транскрипції є тканиноспецифічною і визначається експресією певних генів [4, 14]. Найбільші циклічні коливання експресії відзначаються в таких білках годинних генів (clock-genes proteins) як period (годинні білки Per1, Per2, Per3), cryptochrome (фоторецепторні білки Cry1, Cry2), CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput і його функціональний дублер білок NPAS2), BMAL1 (Brain and Muscle Arnt-like protein 1, або Arnt1), TIMELESS, PGC-1 $\beta$  (ко-активатор PPAR $\gamma$ ), які взаємопов'язані петлями позитивних і негативних зворотних зв'язків [4]. Clock-білки здатні виконувати такі функції: регулювання обміну речовин і енергії і формування метаболічних циркадних ритмів; формування добових ритмів рухової активності, сну і неспання; взаємодія з іншими осциляторами циркадніанного ритму і деякі інші [4]. Білки-активатори BMAL1 і CLOCK зв'язуються з регуляторною ділянкою ДНК (E-box), при цьому «включаються в роботу» годинні гени Per в Cry (Cryptochrome). Це відбувається рано вранці. Через 2 години після активації годинних генів в клітині спостерігається пік концентрації відповідних мРНК, а до полудня напрацьовується максимальна кількість білків PER і CRY. Ці білкові молекули спочатку накопичуються в клітинній цитоплазмі, а в нічний період поступово повертаються в ядро і пригнічують активність білків BMAL1 і CLOCK, утворюючи з ними міцний комплекс, що призводить до блокування генів Per і Cry. Потім білки PER і CRY поступово розпадаються, і молекули BMAL1 і CLOCK вивільняються, щоб почати новий добовий цикл у клітині.

Сумарна тривалість такого циклічного процесу становить близько 24 годин. Ця транскрипційно-трансляційна петля сприяє підтримці чіткого прояву циркадіанної ритміки у ссавців [16, 17]. Показано, що світло безпосередньо впливає на експресію деяких генів, які забезпечують циркадіанний ритм. Ці гени регулюють функції клітин, контролюючи експресію генів ключового клітинного циклу і генів апоптозу. Мутації в деяких годинних генах драматично позначаються на багатьох функціях організму і призводять до розвитку патологічних процесів і скорочення тривалості життя. Багато проблем зі сном обумовлені неможливістю правильно «налаштувати» циркадіанний годинник відповідно до добового чергуванням дня і ночі [18]. Встановлено також роль білкового комплексу CLOCK / BMAL1 в регуляції довголіття клітин. Вчені виявили, що ядерні рецептори REV-ERB $\alpha$  і REV-ERB $\beta$  в клітинах мишей мають значення для підтримки нормального сну і циклів прийому їжі, а також метаболізму поживних речовин. Дослідження L. Solt і співавт. [4, 19] підтвердили, що зв'язування рецепторів REV-ERBs з лігандами призводить до зміни експресії генів, що регулюють обмін ліпідів і глюкози, а його блокування стимулює гіперглікемію. Відзначено зв'язок між синхронизмом і ліпогенезом, який включається через рецептор REV-ERB $\alpha$ . Так, REV-ERB $\alpha$  контролює сигнали SREBP і гомеостаз жовчних кислот. Обидва ці процеси мають важливе значення для ліпідного обміну. Годинні гени також побічно регулюють ліпогенез через PPARs [4, 19]. Слід зазначити, що під добовим контролем знаходяться також всі члени сімейства рецепторів PPAR [15], в тому числі і PPAR $\beta$ , який сприяє транспортуванню, а також мітохондріальному в-окисленню жирних кислот. PPAR $\beta$  є членом сім'ї ядерних рецепторів, який регулює транскрипцію генів,

залучених в обмін жирів і глюкози. Ритмічність виробництва PPAR $\beta$  є прикладом взаємозв'язку між циркадними і метаболічними процесами. У ссавців вираженість PPAR $\beta$  досягає свого піку на початку ночі. PPAR $\gamma$  (рецептор, що активізує проліферацію пероксисом  $\gamma$ ) регулює процеси зберігання жирних кислот і метаболізму глюкози. Активовані за допомогою PPAR $\gamma$  гени стимулюють поглинання ліпідів жировими клітинами, а також кодують мітохондріальні, пероксисомальні і деякі ферменти метаболізму жирних кислот в печінці [4].

### Метаболізм ліпідів та добові ритми

Одними з найбільш важливих процесів в організмі є метаболічні циркадні ритми. Встановлена пряма залежність між синхронизмом і процесами регуляції синтезу, всмоктування і секреції ліпідів [4, 12]. M. Sotak і співавт. [20] в дослідженнях на гризунах встановили, що годинні гени жирової тканини (Bmal1 і Per2) регулюють гідроліз триацилгліцеролів в жировій тканині і забезпечують ритмічне вивільнення вільних жирних кислот і гліцерину з адипоцитів. При цьому порушення їх роботи знижує загальну ліполітичну активність і зменшує відповідь на голодування. Таким чином, мобілізація триацилгліцеролів в жировій тканині і вивільнення вільних жирних кислот в кров має вирішальне значення для виживання в період тривалої фізичної активності. У людини встановлені два окремих стрибка рівня триацилгліцеролів в плазмі крові: перший — через 8 годин після пробудження, другий — через 20 год. При цьому показано, що експериментальний десинхронизм не впливає на перший стрибок, але призводить до втрати другого. На підставі цього L. Morgan і співавт. [21] висунули припущення, що перший пік в основному залежить від ендогенного циркадного регулювання, а другий, ймовірно, від більш тонко налаштова-

них циклів сну. З цього випливає, що внутрішній циркадний годинник є головним регулятором коливань ліпідного профілю плазми. Отже, зміни в графіку сну або прийому їжі не можуть впливати на цю систему. Ряд дослідників встановили, що молекулярний годинник бере участь в контролі ліпогенезу. Так, F. W. Turek і співавт. [11] довели, що у мишей з мутацією в годинному гені можливий розвиток гіпертриацилгліцеролемії. Як пізніше встановлено J. E. Baggs і співавт. [22], це пов'язано в першу чергу з впливом ритмів на печінку і кишечник. Відомо, що для багатьох функцій кишечника, таких як синтез ДНК, оновлення епітеліальних клітин, всмоктувальна моторика і ін., характерна циркадність. Досліди на тваринах показали, що у гризунів всмоктування ліпідів ентероцитами було вище вночі і нижче вдень. При цьому ключову роль у контролі цих процесів відіграє ген Clock. Clock-гени здатні не тільки контролювати процес всмоктування ліпідів, а й брати участь в регуляції їх біосинтезу. Так, процес синтезу холестеролу в печінці і кишечнику має циркадні особливості (вище вночі і нижче вдень), які досягаються за рахунок експресії в-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) і CYP7A1. У ссавців добові зміни спостерігалися також в коливанні концентрації кількох ключових білків, що беруть участь в регуляції метаболізму триацилгліцеролів (ліпофільні ферменти, ApoAIV і PPAR). При цьому в жировій тканині й печінці відзначалися коливання в синтезі жирних кислот (FaS), ацетил-СоА- карбоксилази (AcC), SREBP1c і FABP4 [23]. За даними J. Baggs і співавт. [22], добові коливання таких речовин як лептин, глюкоза, тригліцериди, вільні жирні кислоти і холестерин ЛПНЩ в плазмі крові знаходяться під контролем часових ритмів адипоцитів. Циркадні ритми в жировій тканині

підтримують її стан і енергетичний гомеостаз [4, 22].

#### **Метаболізм глюкози та добові ритми**

Передбачається, що одним з можливих механізмів добових коливань показників вуглеводного обміну у здорових і хворих людей може бути циркадіанна ритмічність змін периферичної рецепції інсуліну. При ЦД як гетерогенному захворюванні порушуються практично всі види обміну речовин, виникає десинхроноз, який пов'язаний не тільки з порушенням або відсутністю секреції ендогенного інсуліну, але і з індукуванням штучного ритму вуглеводного обміну гіпоглікемічними препаратами [24]. Піки рівня глюкози мають ритмічний характер і визначаються, з одного боку, екзогенним надходженням глюкози з їжею, всмоктуванням вуглеводів з шлунково-кишкового тракту і складними метаболічними процесами глікогенолізу і глюконеогенезу, а з іншого боку — засвоєнням глюкози периферійними тканинами (окиснення, синтез і т. д.) [24]. Крім того відомо, що циклічна чутливість до екзогенного інсуліну залежить від ритму прийому їжі, стану кишкового всмоктування, біоритмів ферментативної активності організму і ряду інших чинників. У ряді експериментальних робіт встановлено, що в крові здорових людей рівень глюкози протягом доби істотно не змінюється, а у хворих на ЦД відзначені добові підйоми і падіння концентрації глюкози в крові з урахуванням хронобіологічного ритму і прийому їжі. Також можна припустити, що зміна рівня глюкози в крові у хворих, що дотримуються суворої дієти, залежить від толерантності до глюкози і від стану процесів всмоктування і обміну глюкози [24]. Добовий і сезонний вуглеводний баланс залежить від взаємодії інсуліну і контрінсулярних гормонів, серед яких найбільше значення мають глюкостероїди, катехоламіни,



глюкагон, соматотропний гормон, тиреоїдні гормони, кожен з яких має свої добові ритми секреції з акрофазами, які охоплюють практично всю добу. Дані про достовірне підвищення рівня глюкози та інсуліну в денні години і їх зниження в нічний час доби у здорових людей, які отримують їжу три рази на день, знайшли своє підтвердження і в роботах дослідників, де відзначена тимчасова узгодженість акрофаз секреції інсуліну і С-пептиду, які на кілька годин передують акрофазі добового ритму вмісту рівня глюкози в крові і активності ферментів травного тракту. Одним з механізмів змін толерантності до глюкози протягом доби може бути добовий ритм секреції кортизолу. Відомо, що одноразове пероральне призначення здоровим людям гідрокортизону в дозі 100 мг супроводжувалося швидким зниженням секреції інсуліну без зміни вмісту в крові глюкози, проте через 4-6 годин рівень інсуліну збільшувався і зберігався підвищеним протягом 16 год [24]. Добовими коливаннями толерантності до глюкози обумовлений так званий феномен «ранкової зорі» (down phenomenon), який полягає в підвищенні рівня глюкози в крові в ранні ранкові години. Механізм розвитку феномена «ранкової зорі», властивого як здоровим людям, так і хворим на ЦД, прийнято вважати вплив ряду гормональних контрінсулярних гормонів (соматотропного гормону, кортизолу та ін.), акрофаза секреції яких припадає на зазначений час доби. Для здорових людей характерна індивідуальна добова чутливість тканин до інсуліну. Встановлено, що потреба в інсуліні в розрахунку на одиницю введеної глюкози зростає в денний час доби і знижується у вечірні та нічні години [24]. Як було відзначено, ЦД значно впливає на добову динаміку показників вуглеводного обміну. Так, у хворих на ЦД 2 типу, а також у осіб з ожирінням можуть зникати властиві здоровим людям добові

коливання толерантності до глюкози. Встановлено взаємозв'язок фізичної активності у хворих на ЦД 1 і 2 типу та рівня глюкози в крові в залежності від часу доби: в денний час цей показник вище, ніж в ранкові години. З численних і часто суперечливих досліджень, присвячених хронобіологічним аспектам ЦД і хронозмінам регуляції глюкози у хворих на ЦД, можна зробити висновки, що для людей з ЦД характерні два види змін. По-перше, збільшення толерантності до глюкози з ранку до вечора у хворих на ЦД пов'язано з підвищенням чутливості тканин-мішеней до інсуліну. Даний факт знаходиться в протиріччі зі станом вуглеводного обміну в здоровому організмі, коли толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну максимальна вранці, а не ввечері. По-друге, швидкий підйом рівня глюкози в крові в кінці періоду сну, тобто так званий феномен «ранкової зорі», можна спостерігати найбільш часто у пацієнтів з інсулін-незалежним ЦД і гіперглікемією, що має сприяти продовженню терміну утримання в прийомі їжі перед сном [24].

#### **ПОЛ та добові ритми**

Відомо, що процес ПОЛ знаходиться під контролем ферментативних та неферментативних систем клітини. Вивчення циркадного ритму показників системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — антиоксидантного захисту (АОЗ) показало, що ферментативні і неферментативні ланки АОЗ мають узгоджений ритм роботи, спрямований протягом доби на підтримку стаціонарного рівня [25]. Так, згідно даних деяких авторів [25], максимальна концентрація фермента каталази спостерігалась о 7 год., СОД — о 12 год. Протягом доби концентрація ферментів поступово знижувалась і найнижче значення каталази відмічалось о 17 год., СОД — 2 год. Максимальним значенням показників ПОЛ протягом доби

відповідали мінімальні значення ферментативної антиоксидантної системи [25]. Розвиток окисного стресу може бути пов'язаний зі зниженням рівня мелатоніну в організмі, який крім різноманіття біологічних регуляторних ефектів володіє і антиоксидантною активністю. Крім прямої дії на вільні радикали мелатонін впливає на активацію ферментів системи АОЗ, таких як СОД, каталаза, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктаза і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, а його дефіцит в організмі сприяє розвитку окисного стресу [26]. Біологічне значення природних добових коливань фізіологічних функцій полягає в забезпеченні високої активності, витривалості і працездатності вдень і, відповідно, відпочинку і відновлення вночі. Однак слід уважно звертати увагу на порушення в циркадному годиннику, які призводять до дисбалансу циркадних ритмів (ЦР), що є серйозною проблемою, яка зачіпає основні функції живих організмів [16, 27]. Напрямок хронобіологічних досліджень дуже численні і включають дослідження в області порівняльної анатомії, фізіології, генетики, молекулярної біології та біології поведінки організмів. У здоровому стані годинна організація організму людини характеризується фазовою синхронізацією в області довгохвильових ритмів; з іншого боку, вона відрізняється впорядкованою дією автономних ритмів в середньо- і короткохвильовому діапазоні спектра (частотна і фазова координація). Зовнішні та внутрішні порушення синхронізації ЦР зі зміщенням фаз і відхиленням від 24-годинного циклу періодично спостерігаються при різних захворюваннях, наприклад, депресіях, онкологічних захворюваннях, кардіоваскулярній патології. Порушення частотної та фазової координації автономних ритмів в середньохвильовому діапазоні характеризується відхиленнями нормальної реакційної готовності вегетативних функцій і розладами

регуляторної економії [16]. Крім того, порушення ЦР в коротких тимчасових масштабах призводить до порушення добової активності, втоми, безсоння і дезорієнтації. Такі захворювання як маніакально-депресивний психоз, а також багато порушень сну, асоційовані з патологічними розладами ЦР. Тривалі порушення ЦР можуть призводити до погіршення стану внутрішніх тканин і органів, наприклад, серцево-судинних захворювань (ССЗ). Необхідно вказати, що неузгодженість біологічних ритмів і порушення їх природного перебігу може бути не тільки предикторами розвитку патології, але і наслідком вже наявного захворювання. Це, в свою чергу, стає ще більш несприятливим, оскільки порушення ЦР може сприяти виникненню цілого ряду ускладнень первинної патології. Провідну роль в координації циклічних процесів в організмі відіграють циркадні коливання функціональної активності нервової системи. Добові коливання ВНС тісно пов'язані з циклом світло-темрява, неспання-сон. Тонус симпатичного відділу ВНС переважає в період денної активності, парасимпатичної частини — під час нічного сну. Крім того, разом з ВНС за циркадні зміни у здорових людей протягом доби відповідальні — фізична активність, положення тіла в просторі, барорефлекси [16].

#### Висновки

Зараз відомі базові механізми циркадних ритмів, але безліч деталей залишаються незрозумілими. Наприклад, як в одному організмі одночасно співіснують кілька «годинників», як реалізується кілька процесів, що йдуть з різним періодом? Вивчення циркадних ритмів важливо і для розуміння функціонування організму в екстремальних умовах [13]. Той факт, що порушення тимчасової координації функцій організму є одними з перших свідчень розвитку патологічного процесу, робить

дослідження змін біоритмів важливими в оцінці передпатологічних станів, діагностиці передхвороби, в організації профілактичних заходів, а також в прогнозі перебігу та результату захворювань, розвитку їх ускладнень і адекватного лікування вже наявної патології з урахуванням хронотерапевтичних принципів [16].

Таким чином, вивчення циркадних ритмів відкриває можливості для пошуку нових шляхів обмеження і попередження негативних наслідків впливу абіотичних факторів на експресію генів, біохімічні параметри, функціональний і структурний стан органів і тканин, що виконують специфічні функції. Це дозволить здійснити цілеспрямовану профілактику та лікування при виникненні патологічних процесів [4].

#### Література

1. Гоженко А. И. Теория болезни. — Одесса: Феникс, 2017. — 142 с.
2. С. Г. Бурчинский Циркадные ритмы и нарушения сна: возможности патогенетической фармакотерапии Семейная медицина, №2 (58), 2015. С. 30-33.
3. С. И. Рапопорт Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? Клиническая медицина, №8, 2012. С. 73-75.
4. Соболевская И. С. Циркадные ритмы и метаболизм липидов в животных клетках. Часть I. Молекулярно-генетические аспекты биологических часов / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, Е. С. Пашинская // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. біял. навук. — 2017. — №2. — С. 100-111.
5. Vosko A M., Colwell Ch. S., Avidan A Y. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. Nat. Sci. Sleep 2010; 2: 187—198.
6. Klein D.C., Moore R.Y., Reppert S.M. Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock. — N.Y.: N.Y. Univ.Press, 1991. — 225 p.
7. Бродский В. Я., Рапопорт С. И., Дубовая Т. К. и др. Влияние мелатонина, введенного внутривнутрибрюшинно крысам, и ритм синтеза белка в превичных культурах гепатоцитов. В кн.: Руководство по хронобиологии и хрономедицине. М.: Изд. МИА; 2012. 41—42.
8. Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al. Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psychiat. — 2006. — V. 7. — P. 138—152.
9. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // Therapie. — 1998. — V. 53. — P. 411—420.
10. Froy, O. Long-lived bMUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms / O. Froy, N. Chapnik, R. Miskin / Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 291. — P. E1017-E1024.
11. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F.W. Turek [et al.] // Science. — 2005. — Vol. 308. — P. 1043-1045.
12. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis / S. Shimba [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 2005. — Vol. 102 (34). — P. 12071-12076.
13. Открытие молекулярных механизмов работы циркадного ритма // Наука из первых рук. — 31 декабря 2017. Т. 76, №5/6. <https://scfh.ru/papers/otkrytie-mekhanizmov-raboty-tsirkadnogo-ritma/>
14. Panda, S. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock / S. Panda // Cell. — 2002. — Vol. 109. — P. 307-320.
15. Yan, J. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm / J. Yan // PLOS Computational Biology. — 2005. — Vol. 4 (10). — P. e1000193
16. Снежицкий В. А. Циркадианные ритмы в кардиологической практике / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева // Journal of Grodno State Medical University. — 2013. — №1. — P. 9-13.
17. Dunlap, J. C. Molecular bases for circadian clocks / J. C. Dunlap // Cell. — 1999. Vol. 96. — P. 271-290.
18. А. О. Таранов, А. Н. Пучкова, К. А. Лемешко, В. Б. Дорохов Генетические исследования циркадных ритмов работников, занятых операторской дея-

- тельностью <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-issledovaniya-tsirkadnyh-ritmov-rabotnikov-zanyatyh-operatorskoy-deyatelnostyu.pdf>
19. Solt, L. A. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists / L. A. Solt, Y. Wang, S. Banerjee // *Nature*. — 2002. — Vol. 485 (7396). — P. 62–68.
  20. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon / M. Soták [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G1066–G1074.
  21. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism / L. Morgan [et al.] // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 157. — P. 443–451.
  22. Network features of the mammalian circadian clock / J. E. Baggs [et al.] // *PLOS. Biol.* — 2009. — Vol. 7. — P. e52.
  23. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // *Cell Metab.* — 2007. — Vol. 6. — P. 414–421.
  24. Бухтіярова І. П. Хронобіологічні аспекти цукрового діабету / І. П. Бухтіярова, В. О. Уланова // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. — 2010. — Т. 5, №4. — С. 20-23.
  25. Сейтмаганбетова С. А. Временная организация перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в головном мозгу крыс / С. А. Сейтмаганбетова, Ш. А. Байдуллаева, Н. М. Мавлюдова // *Вестник КРСУ*. — 2004. — Т. 4, №3. — С. 99-102.
  26. Колесникова Л. И. Оценка системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перипаузальном периоде / Л. И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Е.И. Солодова, Л.А. Гребёнкина, М.А. Даренская // *Вестник РАМН*. — 2014. — № 11-12. — С. 11-16.
  27. Ohdo, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption / S. Ohdo // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2010. — Vol. 62. — P. 859-75.
  2. S. G. Burchinsky Circadian rhythms and sleep disturbances: possibilities of pathogenetic pharmacotherapy *Family medicine*, №2 (58), 2015. P. 30-33.
  3. S. I. Rapoport Chronomedicine, circadian rhythms. Who needs it? *Clinical Medicine*, №8, 2012. P. 73-75.
  4. Sobolevskaya I. S. Circadian rhythm and lipid metabolism in animal cells. Part I. Molecular and genetic aspects of the biological clock / I. S. Sobolevskaya, O. D. Myadelets, E. S. Pashinskaya // *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, biological series*. — 2017. — №2. — P. 100-111.
  5. Vosko A. M., Colwell Ch. S., Avidan A. Y. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. *Nat. Sci. Sleep* 2010; 2: 187–198.
  6. Klein D. C., Moore R.Y., Reppert S. M. *Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock*. — N.Y.: N.Y. Univ.Press, 1991. — 225 p.
  7. Brodsky V. Ya., Rapoport S. I., Dubovaya T. K., et al. The effect of melatonin administered intraperitoneally to rats and the rhythm of protein synthesis in predominant cultures of hepatocytes. In the book: *Guide to chronobiology and chronomedicine*. M.: Pbl. MIA; 2012. 41–42.
  8. Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al. Melatonin in mood disorders // *World J. Biol. Psychiat.* — 2006. — V. 7. — P. 138–152.
  9. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // *Therapie*. — 1998. — V. 53. — P. 411–420.
  10. Froy, O. Long-lived 6MUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms / O. Froy, N. Chapnik, R. Miskin / *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 291. — P. E1017–E1024.
  11. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. W. Turek [et al.] // *Science*. — 2005. — Vol. 308. — P. 1043–1045.
  12. Brain and muscle arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis / S. Shimba [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2005. — Vol. 102 (34). — P. 12071–

### References

1. Gozhenko A I. *Disease theory*. — Odessa: Fenix, 2017. — 142 p.

- 12076.
13. The discovery of the molecular mechanisms of the circadian rhythm // Science First Hand. — December 31, 2017. Vol. 76, No. 5/6. <https://scfh.ru/papers/otkrytie-mekhanizmov-raboty-tsirkadnogo-ritma/>
  14. Panda, S. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock / S. Panda // Cell. — 2002. — Vol. 109. — P. 307–320.
  15. Yan, J. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm / J. Yan // PLOS Computational Biology. — 2005. — Vol. 4 (10). — P. e1000193
  16. Snezhitskiy V. A. Circadian rhythms in cardiological practice / V. A. Snezhitskiy, N. F. Pobivantseva // Journal of Grodno State Medical. University. — 2013. — №1. — P. 9-13.
  17. Dunlap, J. C. Molecular bases for circadian clocks / J. C. Dunlap // Cell. — 1999. Vol. 96. — P. 271-290.
  18. A. O. Taranov, A. N. Puchkova, K. A. Lemeshko, V. B. Dorokhov Genetic studies of circadian rhythms of workers engaged in operator work <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-issledovaniya-tsirkadnyh-ritmov-rabotnikov-zanyatyh-operatorskoy-deyatelnostyu.pdf>
  19. Solt, L. A. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists / L. A. Solt, Y. Wang, S. Banerjee // Nature. — 2002. — Vol. 485 (7396). — P. 62–68.
  20. Circadian regulation of electrolyte absorption in the rat colon / M. Sotbк [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2011. — Vol. 301. — P. G1066–G1074.
  21. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism / L. Morgan [et al.] // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 157. — P. 443–451.
  22. Network features of the mammalian circadian clock / J. E. Baggs [et al.] // PLOS. Biol. — 2009. — Vol. 7. — P. e52.
  23. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // Cell Metab. — 2007. — Vol. 6. — P. 414–421.
  24. Bukhtiyarova I. P. Chronobiological aspects of the diabetes mellitus. / I. P. Bukhtiyarova, V. O. Ulanova // Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine. — 2010. — Vol. 5, №4. — P. 20-23.
  25. Seitmaganbetova S. A Temporary organization of lipid peroxidation and antioxidant system in the brain of rats S. A Seitmaganbetova, Sh. A Baidullaeva, N. M. Mavludova // Bulletin of KRSU. — 2004. — Vol. 4, No. 3. — p. 99-102.
  26. Kolesnikova L.I. Evaluation of the system “lipid peroxidation — antioxidant protection” in women with sleep disorders in the peripuale period / L. I. Kolesnikova, I. M. Madaeva, N.V. Semenova, E.I. Solodova, L.A. Grebyonkina, M.A. Darenskaya // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. — 2014. — № 11-12. — P. 11-16.
  27. Ohdo, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption / S. Ohdo // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2010. — Vol. 62. — P. 859-75.

*Впервые поступила в редакцию 07.11.2018 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*