



**СКФНКЦ
ФМБА России**

Северо-Кавказский федеральный
научно-клинический центр

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ БИОМЕДИЦИНЫ

Modern issues of biomedicine

T.2 (3) 2018

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ БИОМЕДИЦИНЫ © 2018

Т.2 №3 2018

**СЕТЕВОЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЖУРНАЛ**

*Издается с 2017 года
ЕЖЕКВАРТАЛЬНО*

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства».

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 – 71390. Дата регистрации 17.10.2017. ISSN 2588-0500

Журнал зарегистрирован в Научно-электронной библиотеке в базе данных Российского индекса научного цитирования (Договор 506-12/2017 от 27.12.2017).

Журнал индексируется в международной базе научного цитирования Google Scholar.

Адрес учредителя и редакции:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства».

357600, Ставропольский край, г. Ессентуки, ул. Советская, д. 24.

Электронная почта: sk@fmbamail.ru

Статьи направлять на nauka@skfmba.ru

Сайт журнала: <http://svbskfmba.ru/>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Тер-Акопов Гукас Николаевич - к.э.н. (Ессентуки)

Заместитель главного редактора

Корягина Юлия Владиславовна – проф., д.б.н. (Ессентуки)

Редактор по верстке и дизайну

Колбасова М.О. (Ессентуки)

Редакционный совет

Ходасевич Л.С. – проф., д.м.н. (Сочи)

Наследникова И.О. - проф., д.м.н. (Сочи)

Тамбовцева Р.В. – проф., д.б.н. (Москва)

Быков Е.В. – проф., д.м.н. (Челябинск)

Гайдамака И.И. – проф., д.м.н. (Пятигорск)

Замощина Т.А. - проф., д.б.н. (Томск)

Калинина И.Н. – проф., д.б.н. (Краснодар)

Смоленцева В.Н. – проф., д.п.с.н. (Омск)

Сентябрев Н.Н. - проф., д.б.н. (Волгоград)

СОДЕРЖАНИЕ		
<i>Материалы III Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием</i>		
Ашихмина Е.П., Назаренко Е.В., Фадеева А.В., Юдина А.А. Хронобиологические аспекты прогнозирования экзаменационного стресса у студентов		4
Банкин В.Н. Влияние ритма тренировки на эффективность обучения технических приемов в футболе (на примере клуба в Хорватии)		13
Башкирева Т.В., Башкирева А.В. Гендерные различия ультрадианных ритмов спектральной оценки мощности гармоник с учётом уровня агрессии у спортсменов-парашютистов в спорте высших достижений		24
Биленко Н.П. Значение исследований месячных биоритмов для прогноза и профилактики тромботических осложнений		29
Благонравов М.Л., Брык А.А., Медведева Е.В., Горячев В.А., Чибисов С.М., Курлаева А.О. Особенности суточного профиля артериального давления и сердечного ритма при моделировании фототерапии у спонтанно-гипертензивных крыс		37
Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Федотова А.В. Психофизиологические характеристики и успеваемость современных студентов разных хронотипов		42
Гадиева В.А. Взаимосвязь биоритмологического и психосоматического состояния у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе		49
Горбанева Е.П., Сентябрев Н.Н. Гиперкапническая стимуляция и ее влияние на циклическую динамику функционального состояния организма спортсменок		57
Датиева Ф.С., Березова Д.Т. Хрономедицинские технологии в персонифицированной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний		64
Загускин С.Л. Методы и устройства хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии		71
Заморский И.И. Фотопериод как основной временной интегратор физиологических систем		79
Замощина Т.А. Биологические ритмы и минеральные воды		94
Замощина Т.А., Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Жукова О.Б., Светлик М.В., Абдулкина Н.Г., Зайцев А.А. Содержание кортикостерона и серотонина в сыворотке крови крыс в условиях десинхроноза и		102

физического переутомления в разные сезоны года	
Заславская Р. М., Тейблум М.М. Вклад генетической компоненты в фенотипическую дисперсию циркадианных ритмов в норме, спорте и при гипертонической болезни	115
Иванов С.В. Хронобиология цервикальной микробиоты в период гестации	124
Кастуева Н.Д., Цаллагова Л.В., Мерденова Л.А., Майсурадзе Л.В. Роль новых медицинских технологий в акушерстве и гинекологии	132
Корягина Ю.В., Нопин С.В., Тер-Акопов Г.Н. Влияние дня пребывания в условиях среднегорья на десинхронизацию и ресинхронизацию биологических ритмов спортсменов	145
Наумов С.С., Кильдишева К.В., Арушанян Э.Б. Роль эпифиза в суточных колебаниях болевой чувствительности и гематологических показателей у крыс с адьювантным артритом	151
Пронина Т.С., Павлов Е.А. Адаптация организма подростков 12-13 лет к семидневному физическим нагрузкам по показателям циркадианного ритма температуры	161
Пятакович Ф.А., Хливненко Л.В., Мевша О.В., Якунченко Т.И., Макконен К.Ф. Разработка биотехнической системы, основанной на функционировании нейронных сетей для решения задачи анализа скаттерграмм	171
Салова Ю.П., Салов Д.А. Темпы старения организма с учетом хронотипологических характеристик человека	183
Ткачева М.А., Инюшкин А.Н. Исследование поведения крыс при интраназальном введении антагониста кисспептиновых рецепторов Р-234	190
Харлицкая Е.В., Корягина Ю.В., Рогозин О.Н., Куликов Е.В., Аль Баварид О.А. Хронофармакология в современной медицине	197
Шаламова Е.Ю., Рагозин О.Н., Радыш И.В. Сезонные особенности профиля функциональной асимметрии у представителей разных биоритмологических стереотипов	213
Шилкина Е.С., Замощина Т.А. Особенности ритмической организации годовой динамики восстановительных процессов в печени крыс в отдаленный период после интоксикации тетрахлорметаном	224

МАТЕРИАЛЫ III РОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ПО ХРОНОБИОЛОГИИ И ХРОНОМЕДИЦИНЕ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

УДК 612

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА У СТУДЕНТОВ

Е.П. Ашихмина, Е.В. Назаренко, А.В. Фадеева, А.А. Юдина
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тюмень

Ключевые слова: хронобиология, экзаменационный стресс, биологические ритмы, студенты.

Аннотация. В статье представлены результаты влияния воздействия экзаменационного стресса на состояние биологических ритмов и изменение нейровегетативного статуса у студентов. Анализ полученных результатов позволил выявить, что именно в вечерние часы отмечается максимальная работоспособность у преобладающего числа студентов. В дни стрессовой нагрузки наблюдались изменения основных физиологических параметров ЧСС, САД, ДАД, ЧДД, которые проявлялись в повышении среднесуточных значений, смещении акрофазы и уменьшении амплитуды. Данные изменения могут свидетельствовать о функциональном напряжении систем организма в целом.

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF STUDENTS EXAMINATION STRESS PREDICTION

E. P. Ashikhmina, E. V. Nazarenko, A. V. Fadeeva, A. A. Yudina
FSBEI HE «Tyumen state medical University» Ministry of health of Russia,
Tyumen

Key words. Chronobiology. Examination stress. Biological rhythm. Students.

Annotation. The article presents the results of the influence of examination stress on the state of biological rhythms and changes in neurovegetative status of students. Analysis of the results revealed that it was in the evening hours marked the maximum efficiency of the prevailing number of students. During the days of stress load there were changes in the basic physiological parameters of heart rate,

SBP, DBP, respiration rate, which were manifested in increasing the average daily values, acrophase displacement and amplitude reduction. These changes may indicate the functional stress of the body systems as a whole.

Введение. Экзаменационные испытания являются важной частью жизни студента и имеют определяющее значение в его дальнейшей профессиональной карьере. В период промежуточной аттестации студенты неоднократно подвергаются воздействию длительных стрессовых ситуаций, что неблагоприятно сказывается на их соматическом благополучии [3]. В данных условиях создаются предпосылки для развития патологических состояний, посредством дестабилизации механизмов ауторегуляции [2]. На начальных этапах это находит отражение в изменении биологических ритмов [1]. Соответственно, своевременное отслеживание и учет индивидуального биологического ритма студента позволит создать наиболее оптимальную среду как для профессионального роста, так и позволит избежать возникновения некоторой соматической патологии. В связи с этим проблема определения стрессоустойчивости у студентов, на данный момент является актуальной.

Цель исследования. Изучить хронобиологические аспекты прогнозирования экзаменационного стресса у студентов.

Материалы и методы. В работу на добровольной основе были включены 12 юношей, в возрасте 20-22 лет, на момент исследования все находились в состоянии соматического благополучия. Одним из основных требований было обучение в вузе на очной форме, что соответственно исключает дополнительную трудовую деятельность. У студентов определяли: частоту сердечных сокращений за одну минуту, частоту дыхательных движений за одну минуту, аксиллярную температуру, фиксировали показатели систолического и диастолического артериального давления по методу Короткова. Для оценки состояния вегетативных систем организма использовался вегетативный индекс Кердо, который рассчитывается по следующей формуле: $ВИК = (1 - ДД/ЧСС) \times 100$, где ДД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту. Определение адаптационных возможностей организма проводилось с помощью метода Р.М. Баевского «Определение адаптационного потенциала организма» по формуле: $АП = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times САД + 0,008 \times ДАД + 0,009 \times Mt - 0,009 \times P + 0,014 \times B - 0,27$, где АП – адаптационный потенциал, ЧСС - частота сердечных сокращений в минуту, СД - систолическое давление, ДД - диастолическое артериальное давление,

рост - сантиметры, В – возраст (год). Для оценки субъективного восприятия настоящего времени использовали тест «индивидуальная минута» по методу Халберга. Участникам исследования была дана инструкция: отсчитать в уме ровно 60 с. Начало и конец отсчета фиксировали секундомером. В качестве единицы измерения пространства, был выбран индивидуальный дециметр (ИД), который испытуемый чертил в виде линии на бумаге в течение произвольного времени. Данные параметры измерялись с шестичасовыми интервалами в четырех временных точках в течение суток – в 6:00 12:00 18:00 и 24:00 - в 2 этапа: в течение трех дней, характеризующихся психофизиологическим благополучием и трех дней зачетной недели. А также у студентов определили тип темперамента при помощи теста «Формула темперамента», разработанного А. Беловым.

Математическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel 2010. Были сформированы индивидуальные таблицы и индивидуальные графики, что позволило оценить индивидуальный биоритмологический профиль. На основании хронограмм были выделены группы студентов с типовыми реакциями на стресс. Критерием отнесения к определенной группе была акрофаза изучаемых физиологических показателей.

Результаты исследования и их обсуждение. В зависимости от акрофазы изучаемых физиологических параметров, полученные результаты позволили распределить выборку на три группы. Самой многочисленной оказалась группа с акрофазой биоритмологических параметров на 18:00 и составила 6 человек. В группе с акрофазой на 12:00 - 3 человека, и у 3 обследуемых ритм отсутствовал по всем показателям – группа с десинхронизмом. Данные группы были сформированы посредством определения наибольших (акрофаза) и наименьших (батифаза) значений индивидуальных биоритмологических показателей, с промежутком между ними в 12 часов. Условием отнесения в группу явилось наличие не менее трех параметров, соответствующих представленным условиям. Для полученных групп были рассчитаны групповые показатели (Табл.1, Табл.2, Табл.3), с последующим графическим отображением биоритмологических показателей в дни эмоциональной стабильности и в дни семестровых зачетов.

Таблица 1

Основные ритмологические параметры для группы с акрофазой на 12:00

Показатели		6:00	12:00	18:00	24:00
ЧСС, уд/мин	б/стресса	72,1±3,9	79,4±2,7	77,9±4,4	73,56±6,3
	стресс	79,1±5,4	83,8±3,9	85,1±7,4	76,67±7,8
ЧДД, дых. дв/мин	б/стресса	18,78±2,3	19,67±2,2	18,78±1,7	17,3±1,7
	стресс	18,43±1,1	18,67±0,7	19±1,1	17,8±1,7
САД, мм. рт. ст.	б/стресса	115,56±1,5	123,9±2,9	122±1,8	115,4±2,4
	стресс	114,4±1,1	123,1±4,0	124,4±4,0	119,8±7,1
ДАД, мм. рт. ст.	б/стресса	72,78±5,3	75±2,5	76±4,9	70,3±4,0
	стресс	75,8±6,6	74,7±3,6	77,8±5,3	71,2±4,4
Температура, °С	б/стресса	36,66±0,05	36,76±0,1	36,7±0,08	36,64±0,08
	стресс	36,72±0,1	36,83±0,15	36,75±0,14	36,64±0,1
ИМ, сек	б/стресса	56,89±0,7	57,78±1,2	58,1±0,1	56,1±0,6
	стресс	58,66±2,3	56,3±3,3	58,2±1,7	58,1±2,8
ИД, см	б/стресса	10±0,6	10,17±0,15	9,89±0,7	10,3±0,3
	стресс	10,05±0,8	10,67±0,6	10,55±0,6	10,47±0,1

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о повышении температуры тела в дни семестровых зачетов по сравнению с периодом психоэмоционального благополучия у группы с акрофазой основных биоритмологических показателей на 12:00. Наблюдается выраженный циркадианный ритм данного показателя и в «модели экзаменационной сессии», и в дни психофизиологической стабильности. При сравнительном анализе данного показателя амплитуда 12-часового ритма в «модели экзаменационной сессии» достоверно выше. Суточная динамика показателей частоты дыхательных движений (ЧДД) и систолического артериального давления (САД) в период без значительной стрессовой нагрузки аналогична предыдущему параметру. Некоторое снижение среднесуточной величины

ЧДД в дни повышенной эмоциональной нагрузки, сопровождающееся столь же незначительным снижением амплитуды отражают напряжение в системе. Однако, величина снижения столь незначительна, что это вряд ли можно считать снижением адаптационных возможностей системы дыхания. Так же, выявлено достоверное увеличение значений параметра частоты сердечных сокращений (ЧСС) в «модели семестровых зачетов». Согласно данным российских и зарубежных исследователей, в ситуации экзаменационного стресса наблюдается выраженные нарушения вегетативной регуляции сердечно - сосудистой системы, которые проявляются в повышении ЧСС и АД. Система кровообращения отличается высокой реактивностью и играет первостепенную роль в адаптационных перестройках функционального состояния организма. На основании полученных результатов можно предположить о возможном напряжении в функциональной системе обеспечения организма кислородом в сессию по сравнению с семестровым периодом. Показатели ЧСС, диастолического артериального давления (ДАД), индивидуальной минуты (ИМ) и индивидуального дециметра (ИД) у данной группы циркадианной организации не имели.

Аналогичным образом анализировались результаты группы студентов с акрофазой биоритмологических параметров на 18:00.

Согласно полученным данным, приведенным в таблице 2, у показателей ДАД и температуры тела максимальное значение параметров отмечалось в 18:00, а минимальное в 6:00 как в период психофизиологической стабильности, так и в дни стрессовой нагрузки.

У показателей ЧДД и САД в период «семестровых зачетов» происходит смещение максимальных значений на 12:00, а минимальных значений на 24:00. В оба периода отмечается выраженная циркадианная организация данных параметров. Также стоит отметить повышение средних групповых показателей САД, что может быть связано с повышенной выработкой катехоламинов и повышенным влиянием симпатической нервной системы в период стресса. В данной группе происходила инверсия околосуточного ритма ИД в модели «семестровых зачетов» по отношению к периоду психофизиологической стабильности – максимальное значение параметра с 6:00 на 18:00, а минимальное – с 18:00 на 6:00 соответственно. Суточная динамика показателя ИМ в «благополучные» дни имела циркадианную организацию: акрофаза приходилась на 24:00, а батифаза в полуденное время. Но отмечалось отсутствие околосуточного ритма в период стрессового напряжения.

Таблица 2

Основные ритмологические параметры для группы с акрофазой на 18:00

Показатели		6:00	12:00	18:00	24:00
ЧСС, уд/мин	б/стресса	60,2±2,5	63,89±2,6	71,1±4,6	64,4±3,7
	стресс	63,78±3,2	71,67±4,5	68,0±4,8	62,56±2,7
ЧДД, дых. дв/мин	б/стресса	15,2±0,9	16,89±0,8	18,67±0,2	16,78±0,5
	стресс	17,1±0,6	18,56±2,3	17,1±0,8	16,67±0,8
САД, мм. рт. ст.	б/стресса	121±4,4	121,3±6,0	123,56±2,9	121,78±4,7
	стресс	122,1±3,7	126,78±4,0	127,78±4,4	122±4,4
ДАД, мм. рт. ст.	б/стресса	65,2±2,2	67,78±2,9	68,67±4,0	68,56±3,1
	стресс	66,3±1,7	68,2±3,5	72,0±1,26	67,4±3,9
Температура, °С	б/стресса	36,38±0,15	36,6±0,02	36,63±0,02	36,4±0,11
	стресс	36,39±0,14	36,55±0,01	36,56±0,05	36,4±0,14
ИМ, сек	б/стресса	58,78±2,9	57,56±2,1	59,0±0,8	59,1±1,2
	стресс	61,1±1,2	59,9±0,7	58,78±1,1	58,4±1,1
ИД, см	б/стресса	10,13±0,8	10,12±0,3	9,82±0,13	9,86±0,3
	стресс	9,7±0,09	9,81±0,8	10,09±0,2	10,02±0,15

Анализируя основные биоритмологические параметры в 3-ей группе, значения которые представлены в таблице 3, мы пришли к выводу, что в данной группе ритмы ассинхронны, акрофазы не соответствуют какому-то одному хронотипу.

При оценке нейровегетативного статуса во всех полученных группах в период психофизиологической стабильности у большинства обследуемых отмечалась эйтония – у 6 человек, по 2 человека из всех трех групп, о чем свидетельствует среднее значение ВИК в пределах от -10 до +10. В исследуемой выборке выявлены студенты с симпатикотонией – 3 человека (по 1 человеку из каждой группы) и ваготонией – 3 человека из группы с акрофазой биоритмологических показателей на 18 часов. Во время

стрессового напряжения наблюдалось достоверное повышение показателя вегетативного индекса Кердо практически у всех студентов в сторону преобладания возбуждающих влияний в деятельности вегетативной нервной системы по сравнению с днями, которые студенты оценивали, как благополучные. Количество и состав группы с ваготонией осталось прежним - 3 человека, пополнилась группа с нормотонией, присоединением студента с десинхронозом.

Таблица 3

Основные ритмологические параметры для группы с десинхронозом

Показатели		6:00	12:00	18:00	24:00
ЧСС, уд/мин	б/стресса	79,78±6,7	81,77±7,2	77,77±5,8	78,44±6,6
	стресс	77,89±4,1	82,2±1,7	80,47±2,6	76,57±2,9
ЧДД, дых. дв/мин	б/стресса	14,78±1,1	16,78±0,7	14,56±2,8	16,0±2,3
	стресс	15,45±1,4	15,78±2,0	16,56±2,9	16,89±2,8
САД, мм. рт. ст.	б/стресса	120,67±3,4	119,3±4,8	121,2±3,7	124,89±1,6
	стресс	120,78±3,6	122,3±3,4	122,89±2,9	128,56±1,2
ДАД, мм. рт. ст.	б/стресса	73,2±1,2	72,67±1,5	77,0±1,6	76,0±1,1
	стресс	70,78±1,6	79,2±4,2	74,78±0,6	77,44±2,4
Температура, °С	б/стресса	36,39±0,15	36,59±0,05	36,61±0,02	36,66±0,07
	стресс	36,41±0,24	36,48±0,1	36,7±0,1	36,61±0,04
ИМ, сек	б/стресса	64,56±3,2	61,0±1,7	63,56±2,4	65,78±2,6
	стресс	65,78±3,7	62,89±2,5	64,0±2,3	63,89±2,2
ИД, см	б/стресса	10,49±0,5	11,93±1,2	10,93±1,0	9,9±0,6
	стресс	10,39±0,34	10,4±0,31	10,77±0,1	10,1±0,6

Уровень адаптационного потенциала в период патофизиологической стабильности и в модели «семестровых зачетов» показывал удовлетворительное состояние механизмов адаптации у всех студентов.

При определении типов темперамента было выявлено, что в дни, которые студенты отметили как «благополучные», все представители группы с акрофазой показателей на 12:00 - с сильным уравновешенным подвижным типом нервной системы (сангвиники). В группе с максимальными значениями биоритмологических показателей в 18:00 у 4 человек – сильный уравновешенный инертный тип нервной системы (флегматики), у 2 человек – сильный уравновешенный подвижный тип. В группе без выраженной циркадианной организации физиологических показателей все представители относились к разным типам темперамента, а именно к флегматикам, сангвиникам и холерикам. В период стрессового напряжения процентное соотношение типов темперамента у каждого студента претерпело изменения, а, следовательно, изменился характер групп. В группе с акрофазой показателей на 12:00 – 2 человека имели сильный уравновешенный инертный тип нервной системы, 1 человек – сильный уравновешенный подвижный тип. 5 студентов из группы с акрофазой на 18:00 – сангвиники, 1 человек – с сильным неуравновешенным типом нервной системы (холерик). В группе с десинхронозом у 2 представителей отмечался сильный уравновешенный подвижный тип нервной системы и у 1 человека - сильный уравновешенный инертный тип. Оценка индивидуальных биоритмов организма не выявила корреляции с типами темпераментов у обследованных студентов.

Заключение. Преобладающей по численности определилась группа с выраженной активностью в вечернее время, акрофаза физиологических показателей которых соответствовала 18:00. В дни стрессовой нагрузки в сравнении с периодом психофизиологического благополучия у студентов наблюдались изменения основных физиологических параметров частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, частоты дыхательных движений, вегетативного индекса Кердо, которые проявлялись в повышении среднесуточных значений, смещении акрофазы и уменьшении амплитуды. Данные изменения могут свидетельствовать о функциональном напряжении систем, обеспечивающих насыщение кислородом организма в целом и снижении адаптационных возможностей, вследствие длительного стрессового воздействия во время экзаменационной сессии.

Литература

1. Зуйкова А.А. Изменение биологических ритмов организма человека на фоне стрессового воздействия / А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая, Е.А. Ханина // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – Т. XVII, №2 – С. 195-196.
2. Щербатых Ю.В. Влияние показателей высшей нервной деятельности студентов на характер протекания экзаменационного стресса / Ю.В. Щербатых // Журнал ВНД им. И. Павлова. — 2000. — № 6. — С. 959—963.
3. Фатеева Н.М. Экзаменационный стресс и психофизиологические показатели студентов / Н.М. Фатеева, А.В. Арефьева // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2015. – Т. 17. - №3. – С. 34-38.

References

1. Zuykova A.A. Changes in the biological rhythms of the human body against the background of stress / A.A. Zuykova, O.N. Krasnorutskaya, E.A. Hanina // Bulletin of new medical technologies- 2010. - Т. XVII, №2 - P. 195-196.
2. Shcherbatykh Yu.V. The Influence of indicators of higher nervous activity of students on the nature of the examination stress / Yu.V. Shcherbatykh // journal of GNI named after I. Pavlova. - 2000. - № 6. - P. 959-963.
3. Fateeva N. M. Arefieva, A. V. Examination stress and psychophysiological indicators of students. / N.M. Fateeva , A. V. Arefieva // Electronic scientific and educational Bulletin «Health and education in the XXI century». - 2015. - Vol. 17. - №3. - P. 34-38.

Сведения об авторах. Елена Петровна Ашихмина, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, СОТ, кандидат медицинских наук, тел. 8-912-923-00-25; Елена Владимировна Назаренко, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России СОТ, тел. 8-912-991-55-12; Анастасия Васильевна Фадеева - студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России СОТ, тел. 8-922-043-96-86; Анжелика Александровна Юдина, студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России СОТ, тел. 8-919-925-83-35.

УДК 612.8+796

**ВЛИЯНИЕ РИТМА ТРЕНИРОВКИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ОБУЧЕНИЯ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРИЕМОВ В ФУТБОЛЕ
(НА ПРИМЕРЕ КЛУБА В ХОРВАТИИ)**

В.Н. Банкин¹

Факультет кинезиологии университета в Загребе¹, Хорватия
Спортивный клуб ASK Sesvete¹, Хорватия

Ключевые слова: биологический ритм, техника спортивных упражнений, двигательный навык, футбол, юный спортсмен.

Аннотация. Проведение тренировок в одно время на протяжении недели приводит к повышению эффективности обучения сложным двигательным навыкам и развитию специальных физических качеств. Отсутствие стабильности в ритме занятий, снижает качество обучения. Эффективность в обучении выражается в уменьшении времени пробегания тестовых заданий на скорость и выносливость, дальности прыжков и метаний, увеличении угла поворота в прыжках в тестовых заданиях общей и специфической направленности и точности ударов юных футболистов.

**INFLUENCE OF THE RHYTHM OF TRAINING ON THE
EFFECTIVENESS OF TECHNICAL TRAINING IN FOOTBALL
(ON THE EXAMPLE OF THE CROATIAN CLUB)**

V. Bankin¹

Faculty of Kinesiology University of Zagreb¹, Croatia,
Sport club ASK Sesvete¹, Croatia.

Key words: biological rhythm, the technique of sports exercises, motor skills, football, young athlete.

Annotation. Conducting trainings at one time throughout the week leads to an increase in the effectiveness of training complex motor skills and the development of special physical qualities. Lack of stability in the rhythm of classes, reduces the quality of training. Efficiency in teaching is expressed in decreasing the running time of test tasks for speed and endurance, range of jumps and throwing, increasing the angle of rotation in jumps in test tasks of general and specific direction and accuracy of the punches of young players.

Введение. Совершенствование спортивного мастерства спортсменов является многофакторным процессом и связано с решением педагогических, физиологических, психологических, организационных и других задач.

Обучение техническим действиям и отдельным приемам в футболе в оптимальном функциональном состоянии позволяет более эффективно овладевать новыми двигательными действиями и, в целом, более быстро прогрессировать в своем спортивном мастерстве.

От способности спортсмена быстро и эффективно повторять обучаемое упражнение зависят сроки обучения и его качество. Основой для вышесказанного является точность временных, пространственных и динамических параметров выполняемого упражнения. Одним из факторов, влияющим на точность являются биологические ритмы. Биоритмы (греч. βίος — bios, «жизнь» и ρυθμός — rhythmos, «любое повторяющееся движение, ритм») — периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов и явлений [3]. Исследование особенностей обучения двигательным действиям в связи с суточным ритмом привело к выводу о том [9-11,14], что стандартизация времени тренировок повышает эффективность овладения техникой движений и сокращению временем обучения легкоатлетическим упражнениям военнослужащих [12-13].

Одной из особенностей жизни детей в Загребе (Хорватия), является обучение в общеобразовательных школах с постоянно меняющимся режимом обучения (сменами) в школах. В основном обучение идет в одну неделю в первую смену, а в следующую – во вторую. Очевидно, что данное положение связано с нехваткой общеобразовательных школ в городе. Существующая одна спортивная школа и один спортивный класс в стране (г. Загреб) не оказывают заметного влияния на общую тенденцию отсутствия необходимых условий проведения учебно-тренировочного процесса для юных спортсменов. Вполне естественно, что спортивные клубы вынуждены приспособлять сроки своих тренировочных занятий под школьные. Таким образом, основная масса юных спортсменов, вынуждена тренироваться с постоянно меняющимся расписанием. Предполагаем, что постоянно меняющийся ритм тренировочного процесса не создает стабильности в процессе обучения двигательным навыкам.

Все вышесказанное указывает на проблему эффективности освоения необходимыми двигательными навыками и развитием физических способностей в связи с постоянно меняющимся ритмом тренировок.

Цель работы. Определение эффективности обучения техники двигательных действий у юных футболистов в связи с разным периодом тренировочного процесса (на примере футболистов г. Загреб, Хорватия).

Задачи исследования: 1. Определить результаты в тестах, согласно программным требованиям клуба. 2. Выявить достоверность изменений в тестах каждой группы. 3. Выявить достоверность изменений в тестах между группами.

Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследования: анализ специальной и методической литературы, анализ материалов педагогического эксперимента (природный, констатирующий, открытый), общепринятые математические методы исследования.

Организация исследования. Исследование проводилось в кадетской футбольной школе «Динамо» (спортивный клуб 1-й лиги, Хорватия). Исследовалась динамика показателей тестирования юных футболистов-мальчиков в возрасте 12-13 лет осенне-весеннего периода подготовки. Брались данные за период трех академических лет (с осени 2013 г. по весну 2016 г.). Все испытуемые ($n = 192$) были разделены на три группы (гр. 1 = 52 чел., гр. 2 = 68 чел., гр. 3 = 72 чел.) согласно критерию посещаемости тренировок (утреннее с началом тренировки в 9 часов или послеобеденное время с началом в 16 часов, см. табл.). Тренировочные занятия проводились три раза в неделю по два академических часа (всего 24 часа в месяц). Все группы тренировались по единой стандартной клубной программе для соответствующих возрастов и уровня подготовленности. В силу комплексной направленности вышеуказанной программы и юного возраста футболистов разделения по специализации (вратарь, защитник, полузащитник и нападающий) не осуществлялось.

Выбор тестов определялся клубными программными требованиями (доступностью при проведении тренировок, общностью для разных групп). Оценивание подготовленности юных футболистов осуществлялось по общепринятым критериям общей и специальной направленности. Тесты общей направленности: быстрота – бег на 30 м с высокого старта (начало бега самостоятельно, электронное измерение времени), скоростно-силовые качества – прыжок в длину с места, тройной прыжок в длину с места, координационные способности – прыжок вверх на месте с поворотом вправо и влево, выносливость – бег 6 мин с фиксацией пройденного расстояния, бег 400 м (ручное измерение), силовые способности – броски набивного мяча снизу вперед (м). Тесты специальной направленности: силовые способности – удары на дальность (сумма двух ног, точность 1 м), дальность вбрасывания (точность 0,5 м), координация – ведение мяча по периметру (центральный круг, ручное измерение времени), выносливость – бег 5x30 м (сумма

времени, с), точность – удары с 16 м в мишень (баллы). При ручном измерении фиксировалось время тремя судьями. За основу брался средний показатель, выраженный в секундах. Время бега измерялось в секундах, дальность прыжков, метания и вбрасывания в метрах, повороты в градусах. Эффективность процесса обучения оценивалась путем выявления статистически достоверной значимости на уровне 95% между исследуемыми показателями групп.

Таблица 1

Особенности расписания школьного и тренировочного дня

Группа	Время тренировок	Школьная смена	Режим – ритм
1	16.00-17.30	1 смена	Постоянный
2	9.00-10.30	2 смена	Переменный
	16.00-17.30	1 смена	Переменный
3	16.00-17.30	1 смена	Переменный
	9.00-10.30	2 смена	Переменный

Результаты исследования и их обсуждение. На начальных этапах формирования спортивного мастерства во многих видах спорта ведущая роль принадлежит общей физической подготовленности [1-2, 4, 6, 11], которая в дальнейшем будет связана с технической подготовленностью и соревновательной деятельностью [1-2, 4, 7, 11]. Именно так закладывается фундамент будущих успехов в спорте. Изучая динамику факторов подготовленности футболистов выявлено [5], что ведущим фактором юных спортсменов является общая физическая подготовленность (29,9% общей дисперсии). В данный фактор вошли следующие показатели: длина тела, метание на дальность набивного мяча и футбольного (упражнение «вбрасывание»), челночный бег 45 м, удары на дальность. Вторым фактором (28,1 %) является фактор скоростных и силовых способностей, включающий бег на 60 м, прыжки в длину и высоту с места, бег по треугольнику, тест Купера, ведение мяча «слалом» и др. И лишь третьим фактором (13,8 %) – специальные координационные способности (удары в цель, жонглирование ногой и головой, «слалом» и удар в цель одной и другой ногами, оценка точности паса). Представленные факторы отображают систему подготовленности юных футболистов.

В настоящем исследовании использовались контрольные упражнения, применяющиеся в кадетских футбольных клубах Хорватии общей (без мяча) и специальной (с футбольным мячом) направленности. Результаты

тестирования показали, что независимо от расписания тренировочного процесса во всех группах произошло статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение уровня подготовленности по всем исследуемым параметрам. Это свидетельствует о положительном влиянии используемой клубом программы на растущий организм спортсменов.

При сравнении показателей между группами 2 и 3 наблюдается отсутствие достоверных статистических различий ($p > 0,05$). Особенностью расписания в этих группах являлся переменный режим тренировочного процесса (табл. 1). Главным же различием между группами – асинхронность в расписании тренировок. Во время тренировки группы 2 (вторая смена в школе) группа 3 находилась в школе (первая смена). Через неделю ритм тренировок менялся наоборот. Следовательно, переменный режим тренировочного процесса, независимо от порядка смен, не оказал существенного влияния на повышение уровня подготовленности в исследуемых группах.

В группу 1 вошли спортсмены, применявшие постоянный ритм тренировки с началом в 16 часов. Это и являлось их главной особенностью. При сравнении величин данной группы с группами 2 и 3 (переменный ритм) наблюдаются статистически не достоверные различия ($p > 0,05$) в показателях, отражающих общее физическое развитие: в уровне развития силы – метание набивного мяча (гр.1, 2 и 3 соответственно 9,57, 9,19, 9,64 м), общей выносливости – бег 6 минут (1310, 1296, 1287 м), быстроте – бег 30 м (5,2, 5,3, 5,1 с), скоростно-силовых качеств – прыжок в длину с места (2,18, 2,25, 2,09 м).

Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 2, 1 и 3 наблюдаются при анализе показателей, которые также характеризуют общее развитие футболистов. Однако, это другие стороны подготовленности. А именно: скоростно-силовые качества – тройной прыжок с места (6,08, 5,69, 5,71 м), координационные возможности – прыжок с места с поворотом вправо (290, 200, 220 град.) и влево (250, 190, 200 град.), специальная выносливость (неспецифической направленности) – бег на 400 м (76,5, 82,0, 82,6 с).

Особо следует отметить, что статистически достоверные различия ($p < 0,05$) наблюдаются во всех показателях, характеризующих специальную направленность тренировочного процесса футболистов: сила – удары на дальность, сумма 2-х ног (47, 43, 42 м) и вбрасывание (19, 15, 14 м), координация – бег по периметру центрального круга поля, 5 раз (32,1, 35,1,

34,5 с), специальная выносливость – бег 5x30 м (25,9, 26,5, 27,2 с), точность ударов с 16 м [4, 2].

Таким образом, различия между группами существуют по всем показателям специфической направленности и частично по показателям общей направленности, но характер двигательного проявления последних координационно значительно выше. Например, тройной прыжок с места, прыжок с места с поворотом вправо и влево и т.д.

Анализ программы физической культуры общеобразовательных школ показал, что такие упражнения как: прыжок в длину с места, бег 30 м, тест Купера (6 минут для детей младших классов и 12 минут для старшеклассников), бросок набивного мяча информативны и включены в общеобразовательные школы Хорватии с целью оценивания общего развития организма детей. Последнее оправдано и объясняется простотой и доступностью для использования их при массовых обследованиях. Эти же упражнения включены в клубную систему оценки футболистов на предмет общего развития. Именно по этим показателям наблюдается статистически не достоверная связь между группами ($p > 0,05$).

Группа 1 занималась в спортивном клубе с постоянным ритмом учебно-тренировочного процесса. Анализом уровня подготовленности утверждено, что по показателям специальной подготовленности и тестам общей направленности со сложной структурой двигательного навыка утверждены различия с группами 2 и 3, которые занимались с не постоянным тренировочным ритмом. По нашему мнению, различия заключаются в том, что такие упражнения как тройной прыжок с места, прыжок вверх с места с поворотом более требовательны по своей технической и координационной структуре, чем, например, бег на 30 м, прыжок в длину с места и бросок набивного мяча вперед. А бег на 400 м более требователен с энергетической точки зрения, чем 6-минутный бег. Другими словами, на овладение данными навыками требуется значительно больше времени, как и для выполнения упражнений специальной направленности. Овладевая двигательными навыками по школьной и спортивной программам одновременно юные спортсмены частично стирают грани различия в уровне подготовленности между группами с разным режимом дня. В тоже время наибольшая эффективность в овладении двигательных навыков и в уровне развития качеств специфической направленности наблюдается в группе 1, которая характеризуется постоянным режимом дня.

Согласно современным взглядам на теорию управления произвольными движениями управление рассматривается как сложный круговой процесс, включающий два основных круга. Внешний круг базируется на внешней афферентации и связан с деятельностью мозговых процессов. А внутренний круг – это внутренняя афферентация, связанная с мышечными синергиями.

Выполнение не разученного движения представляет собой управление в условиях не готовности внутреннего круга выполнять свои функции. Это приводит к биомеханической неэффективности двигательных действий. Т.к. синергические детали в большей степени остаются вне контроля. Если же и регулируются внешним кругом, то рецепторы не могут правильно взаимодействовать между мышечным напряжением и результирующим движением [6]. Во время многократного повторения двигательного действия по принципу обратной информации [8], которая в значительной мере определяется сенсорной коррекцией, вносятся изменения в структуру движения. Таким образом, процесс обучения определяется способностями к сенсорной коррекции. Этим и определяется эффективность в управлении обучением двигательным действиям.

Стандартная (по времени) мышечная деятельность содействует созданию ритма колебаний двигательной деятельности и адаптируется к имеющимся биологическим ритмам. Это формирует типологическую динамику колебательных процессов [9] работоспособности, которая воздействует на эффективность тренировочного процесса. В данных исследованиях в результате адаптационных приспособительных реакций организм приспособляется к новому режиму дня, который связан с расписанием тренировок. Последний, в данном случае, зависит от школьного расписания. Таким образом, создались условия повышения работоспособности на момент тренировки. У юных спортсменов группы 1 в представленном исследовании имелись более благоприятные условия для реализации своего потенциала. Что и наблюдалось в более эффективном процессе обучения сложными двигательными действиями (технические действия и физические качества). В тоже время в группах 2 и 3 режим тренировочного процесса регулярно менялся. И невзирая на то, что в целом процесс обучения оказался положительным, но не стандартность ритма тренировок отразилось на результатах повышения спортивного мастерства. Она была достоверно ниже, чем в группе 1.

Заключение. Применяемая спортивным клубом программа обучения двигательным действиям и развитию физических качеств привела к достоверным изменениям в уровне подготовленности всех групп независимо от времени их тренировочного процесса.

Регулярное по времени начало тренировочных занятий статистически достоверно ($p < 0,05$) повысило уровень подготовленности группы 1 (стабильный график тренировок) по сравнению с группами 2 и 3 (меняющийся график тренировок) по показателям общей направленности: скоростно-силовой подготовленности – тройной прыжок с места, координационной – прыжок вверх с поворотом вправо и влево, выносливости – бег 400 м. Специальной направленности: силовых качеств – удары на дальность и вбрасывание, координации – бег по периметру, выносливости – бег 5x30 м, точности – удары с 16 м. Таким образом, стабильный ритм времени начала тренировок на протяжении недели положительно сказывается на эффективности овладения двигательными навыками и развитии физических способностей, что повышает эффективность всего учебно-тренировочного процесса.

Статистически не существенное различие ($p > 0,05$) между группами 1 (стабильный график тренировок) и 2 (меняющийся график тренировок), 1 и 3 (меняющийся график тренировок) по некоторым показателям общей направленности (скоростно-силовой – прыжок в длину с места, быстрота – бег 30 м, выносливость – бег 6 минут, сила – бросок набивного мяча вперед) объясняется их координационной простотой, доступностью и регулярностью в использовании как обязательного предмета в общеобразовательных школьных программах.

Отсутствие стабильности в ритме проведения тренировок значительно уменьшает эффективность обучения как отдельными двигательными действиями, так и тренировочным процессом в целом.

Перспективы дальнейшего развития исследования данного направления заключаются в изучении влияния летних каникул на специальный двигательный навык юных футболистов, как паузы, что определяет уровень сохранения в памяти техники выполнения двигательных навыков и скорость падения уровня физической подготовленности.

Литература

1. Банкин В.Н. Динамика взаимосвязи спортивных результатов в беге на 400 м с барьерами с параметрами тренировочных нагрузок на этапе начальной специализации / В. Н. Банкин, М. М. Линец // Сборник трудов «Медицинские

- проблемы физической культуры». – Выпуск 12. – К.: Здоров'я, 1993. – С. 88 – 92.
2. Банкин В. Динамика факторной структуры функциональной подготовленности спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса / В. Банкин // Международная научно-практическая конференция государств – участников СНГ по проблемам физической культуры и спорта: материалы Международной научно-практической конференции, Минск, 27–28 мая 2010 г. / редкол. : М. Е. Кобринский. – Минск: БГУФК, 2010. – Ч. 1. – С. 27-30.
 3. Биоритм [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC>. – Заглавие с экрана. – (Дата обращения: 22.08.2018).
 4. Григорьян В.В. Техническая подготовка юных футболистов с учетом дифференцирования специализированных нагрузок повышенной координационной сложности / В.В. Григорьян: Автореф. дисс. ... канд. пед. наук: 13.00.04. - Краснодар, 1996. - 24 с.
 5. Лисенчук Г.А. Управление подготовкой футболистов / Г.А. Лисенчук. – Киев: Олимпийская литература, 2003. – 271 с.
 6. Платонов В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения: [учебник для студ. высш. учеб. заведений физ. воспитания и спорта] / В.Н. Платонов. – Киев: Олимпийская литература, 2004. – 808 с.
 7. Суворов В.В. Техническая подготовка юных футболистов на основе учета структуры соревновательной деятельности / В.В. Суворов: Автореф. дисс. ... канд. пед. наук: 13.00.04. - Краснодар, 1996. - 24 с.
 8. Теория и методика физического воспитания : [учебник для студ. высш. учеб. заведений физ. воспитания и спорта] / под ред. Т.Ю. Круцевич. – К.: Олимпийская литература, 2003. – Т.1. – 424 с.
 9. Харабуга С.Г. Исследование периодических изменений двигательных функций у спортсменов / С.Г. Харабуга // Теория и практика физической культуры. – 1968. № 7. – С.42-45.
 10. Харабуга С.Г. Динамика умственной и двигательной работоспособности студентов-спортсменов в течение дня / С.Г. Харабуга, Ю.Ю. Гедеон, Р.Р. Гутчетлев, И.А. Зуева, А.П. Золотарев // Физическая культура и спорт в формировании социалистического образа жизни студентов. – Л., 1987. – С. 134-136.

11. Харабуга С.Г. Основные положения в системе подготовки спортсменов высокого класса / С.Г. Харабуга, В.Н. Банкин, Х. Колляс // Физическое воспитание студентов творческих специальностей: Сб. научн. трудов под ред. С.С. Ермакова. – Харьков: ХГАДИ (ХХПИ), 2002. - № 1. - С.33-45.
12. Харабуга С. Вплив добового біоритму на ефективність навчання техніки стрибків у довжину з розбігу / С. Харабуга, Г. Чорненька // Молода спортивна наука України, 2009. – Т 1. – С. 306-312.
13. Харабуга С. Ефективність навчання техніки штовхання ядра в залежності від часу дня / С. Харабуга, Г. Чорненька // Молода спортивна наука України, 2010. – Т 1. – С. 328-332.
14. Чорненька Г.В. Взаємозв'язок денної динаміки точності вимірювання просторових параметрів із особливостями режиму дня студентів ВНЗ фізкультурного профілю / Г. В. Чорненька // Молода спортивна наука України : зб. наук. пр. з галузі фіз. культури та спорту. - Л., 2007. - Вип. 11. - Т. 1. - С. 56-59.

References

1. Bankin V.N. Dynamics of the interaction of sports results in running at 400 m with barriers with parameters of training loads at the stage of primary specialization / V.N. Bankin, M.M. Linet // Collected works «Medical problems of physical culture». - Issue 12. - С. : Healthy, 1993. - P. 88 - 92.
2. Bankin V. Dynamics of the factor structure of the athletes' functional training depending on the orientation of the training process / V. Bankin // International Scientific and Practical Conference of the CIS member states on the problems of physical culture and sports: materials of the International Scientific and Practical Conference, Minsk, May 28, 2010 / rarely. : M.E. Kobrynsky (Ed.) [And others]. - Minsk: BSUFK, 2010. - Part 1. - P. 27-30.
3. Biorhythm [Electronic resource]. - Access mode: <https://en.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC>. - The title from the screen. - (Date of circulation: August 22, 2018).
4. Grigoryan V.V. Technical training of young football players, taking into account the differentiation of specialized loads of increased coordination complexity / V.V. Grigoryan: Author's abstract. diss. ... cand. ped. Sciences: 13.00.04. - Krasnodar, 1996. - 24 p.
5. Lisenchuk G.A. Management of the training of football players / G.A. Lisenchuk - К. : Olympic literature, 2003. - 271 p.

6. Platonov V.N. The system of training athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications / V.N. Platonov. - K. : Olympic literature, 2004. - 808 p.
7. Suvorov V.V. Technical training of young players on the basis of the structure of competitive activities / V.V. Suvorov: Author's abstract. diss. ... cand. ped. Sciences: 13.00.04. - Krasnodar, 1996. - 24 p.
8. Theory and methods of physical education: [textbook for students. supreme. training. establishments nat. education and sports] / ed. T.Yu. Krutsevich. - K. : The Olympic literature, 2003. - Т.1. - 424 p.
9. Kharabuga S.G. Research of periodic changes in motor functions in athletes / S.G. Kharabuga // Theory and practice of physical culture. -1968. № 7. - P.42-45.
10. Kharabuga SG Dynamics of mental and motor performance of student athletes during the day / S.G. Kharabuga, Yu.Yu. Gideon, R.R. Gutchetlev, I.A. Zueva, A.P. Zolotarev // Physical culture and sport in the formation of the socialist way of life of students. - L., 1987. - P. 134-136.
11. Kharabuga SG Basic provisions in the system of training of high-class athletes / S.G. Kharabuga, V.N. Bankin, H. Kollyas // Physical education of students of creative specialties: Sat. scientific. works under the editorship of. S.S. Ermakova. - Kharkov: KHADI (XXPI), 2002. - № 1. - P.33-45.
12. Kharabuga S. Vlivv dobovogo bioritmu on efektiivnst navchannya tehniki sribki in dovezhinu z rozbigu / S. Kharabuga, G. Chornenka // Moloda sportna nauka Ukrainy, 2009. - Т 1. - P. 306-312.
13. Kharabuga S. Efficiency of the navechaniya technicians shtovhannya nucleus in the body during the hour of the day / S. Kharabuga, G. Chornenka // Moloda sportna nauka Ukrainy, 2010. - Т 1. - P. 328-332.
14. Chornyka G.V. Vzajmozv'azok dennoy dinamiki exactness vimiruyvannya prostorovikh parametivs in particular to the regime of the day of students VNZ fizkulturnogo profilju / G.V. Chornenka // Moloda sportivna nauka Ukrainy: zb. sciences. pr. z galuzi fiz. the culture of that sport. - L., 2007. - Vip. 11. - Т. 1. - P. 56-59.

Сведения об авторах. Виктор Николаевич Банкин – профессор кафедры легкой атлетики кинезиологического факультета в Загребе (Хорватия), председатель спортивного клуба ASK Sesvete (Хорватия), кандидат педагогических наук, профессор РАЕ, e-mail: viktor.bankin@gmail.com.

УДК 612.8+796

**ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ УЛЬТРАДИАННЫХ РИТМОВ
СПЕКТРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ МОЩНОСТИ ГАРМОНИК С УЧЁТОМ
УРОВНЯ АГРЕССИИ У СПОРТСМЕНОВ-ПАРАШЮТИСТОВ В
СПОРТЕ ВЫСШИХ ДОСТИЖЕНИЙ**

Т.В. Башкирева, А.В. Башкирева
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина»,
Россия, Рязань

Ключевые слова: гендер, ультрадианные ритмы, спектральная оценка, уровень агрессии, спорт высших достижений.

Аннотация. В статье рассматриваются гендерные различия ультрадианных ритмов спектральной оценки мощности гармоник с учётом уровня агрессии как свойства ВНД на примере спортсменов-парашютистов в спорте высших достижений. Выявлено, что у спортсменов как мужчин, так и женщин с высоким уровнем агрессии, синхронизация управления регуляцией ритмом сердца осуществляется осциллированием волн высокой частоты LF, но имеющие разный физиологический механизм. Данное явление целесообразно рассматривать как внутренний дисхронизм, связанный у мужчин и у женщин спортсменов-парашютистов с воздействием комплекса стресс-факторов различной природы.

**GENDER DIFFERENCES OF ULTRADIAN RHYTHMS OF SPECTRAL
ESTIMATION OF HARMONIC POWER WITH THE ACCOUNT OF
AGGRESSION LEVEL IN SPORTSHIP PARTICIPANTS IN SPORTS OF
HIGHER ACHIEVEMENTS**

T.V. Bashkireva, A.V. Bashkireva
FSBEI HE «Ryazan State University named after S.A. Yesenin»

Key words: gender, ultradian rhythms, spectral estimation, level of aggression, sport of higher achievements

Annotation. In the article, gender differences in the ultradian rhythms of the spectral estimation of harmonic power are considered, taking into account the level of aggression as the properties of HNA by the example of sportsmen-paratroopers in the sport of higher achievements. It was revealed that in athletes of both men and women with a high level of aggression, synchronization of regulation of heart rhythm regulation is performed by oscillating high frequency LF waves, but having a different physiological mechanism. This phenomenon should be considered as internal dyschronism, associated in men and women athletes parachutists with the impact of a complex of stress factors of different nature.

Введение. Социальный темп жизни, в том числе в спорте, предъявляет требования к ресурсам организма человека. Спорт динамично развивается. Меняются условия проведения соревнований, зачастую нарушающие, сложившиеся эволюционно, ритмы человека, что накладывает свой негативный отпечаток на здоровье и спортивное долголетие спортсменов различных видов спорта.

Многочисленными исследованиями установлено, что нервно-эмоциональные напряжения ведут к существенным нарушениям регуляции функций организма человека, прежде всего к напряжению систем, обеспечивающих психофизиологическую стабильность организма, возможность его активного функционирования [1]. Изучение организма человека с нарушениями «естественных циклов» в спорте и отдельных профессиях, позволило выявить рассогласование биологических ритмов у обследованных [2].

Рассогласование и перестройка биологических ритмов проявляется в объективных (изменение артериального давления, нарушение сна, плохой аппетит) и личностных показателях (раздражительность, упадок сил).

Любое заболевание является результатом нарушения той или иной функции организма и изменения ее суточной ритмичности. Десинхроноз сопровождает заболевание, часто обнаруживается до появления выраженных симптомов болезни [3]. Проблема профилактики десинхроноза является сегодня достаточно актуальной. Нервно-эмоциональное напряжение, интеллектуальные перегрузки, нарушения режима труда и отдыха могут привести к серьезным изменениям состояния здоровья. Г.С. Катинас, С.М. Чибисов, Г.М. Халаби, М.В. Дементьев вводят новое понятие – дисхронизм: внешний и внутренний [там же]:

Дисхронизм – состояние ранее синхронизированных осцилляторов после исчезновения синхронизации.

Внутренний дисхронизм – возникает между биологическими ритмами, при нарушении режима сна и бодрствования, труда и отдыха, патологических процессах. При отсутствии явных нозологических изменений может служить признаком преморбидных состояний.

Биоритмологический подход к феномену времени как к биологическому параметру и изучение закономерностей временной организации живых систем открывают новые возможности для регуляции управления процессами, протекающими в организме.

В определении понятия «агрессия» сегодня нет единого мнения. В некоторых случаях исследователи отождествляют понятия «агрессия» и «агрессивность», не выделяя между ними определенных различий. Различные авторы определяют агрессию и агрессивность как врожденную реакцию человека. Многие под агрессивностью понимают свойство личности, характеризующееся наличием деструктивных тенденций. Исследователи считают, что каждый человек обладает определенной степенью агрессии. Её отсутствие приводит к пассивности, конформности, а чрезмерное развитие – к конфликтности.

По мнению Ф.Н. Ильясова, агрессия является поведением, направленным на распределение и перераспределение ресурсов организма, агрессивность же – проявление агрессии или готовность её проявить. В психологии агрессивные проявления разделяют на два основных типа: мотивационную агрессию как самооценку и инструментальную как средство, которое сопряжено с эмоциональными переживаниями, гневом, враждебностью. В практике большее значение имеет агрессия мотивационная как прямое проявление деструктивных тенденций. А. Басс выделял понятия «агрессия» и «враждебность» как свойства человека, имеющая биологическую природу, сформированную эволюционно. В социальных взаимодействиях, агрессивность А. Басс рассматривал как социальную реакцию, которая развивает негативные чувства, оценки людей и событий. В условиях соревнований, спортсмен проявляет свойство агрессии в зависимости от силы социального раздражителя.

Фредерик Перлз связывал агрессию с тревожностью. Он подчеркивал, что тревога и возбуждение, связанное с физическим перенапряжением приводит к недостатку кислорода и как следствие затруднению дыхания, повышению метаболизма, усилению сердечной деятельности, учащению пульса и дыхания. Можно сказать, что при физическом напряжении или состоянии тревоги наблюдается недостаточное поступление кислорода, возникает гипоксия, вызванная психологическим состоянием человека [5].

Недостаточно изучена степень взаимосвязи и взаимовлияний агрессии с колебаниями медленных волн у спортсменов в биоритмологии спорта.

Цель исследования: изучить гендерные различия ультрадианных ритмов спектральной оценки мощности гармоник с учётом уровня агрессии у спортсменов-парашютистов в спорте высших достижений.

В суточном мониторинге обследовано в период соревнований 30 спортсменов парашютистов (мужчин – 15, женщин – 15), членов сборной РФ по парашютному спорту.

Обработка суточных данных осуществлялась в программе «AnnAFlash 2000». Статистический и спектральный анализ проводился в часовом массиве суточного режима кардиоинтервалов с использованием статистического пакета «ISCIM6» с учётом российских и европейско-американских стандартов. Вычислены среднестатистические показатели $M \pm m$; $\pm \sigma$. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента, корреляция – по Пирсону (ρ) в программе Microsoft Excel, 2007. Рисунки выполнены в программном обеспечении «Statisica 6.0».

Были проведены исследования ультрадианных ритмов у спортсменов парашютистов в период соревнований, направленные на изучение взаимосвязи показателей агрессии с медленными колебаниями гемодинамики при комплексном воздействии стресс-факторов различной природы.

Результаты исследования показали, что у спортсменов как мужчин, так и у женщин с высоким уровнем агрессии, синхронизация управления регуляцией ритмом сердца осуществлялась осцилляцией волн высокой частоты LF (рис. 1).

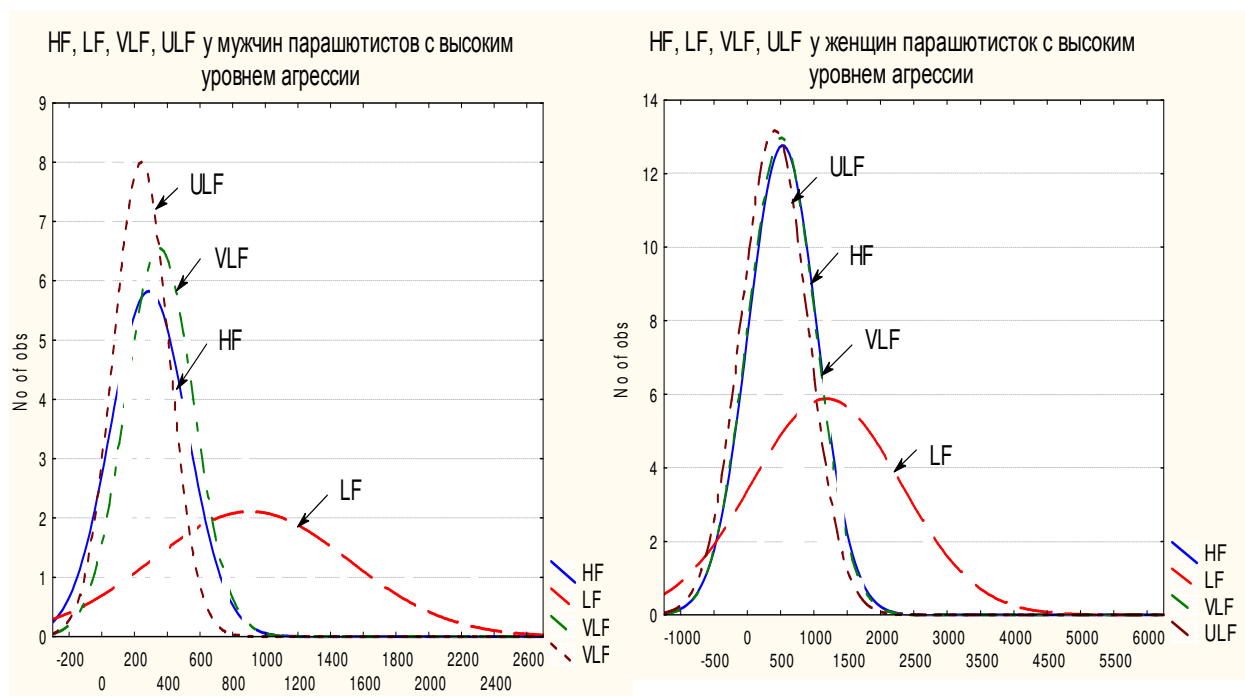


Рис. 1

Агрессия у парашютистов, вероятно, сочетается и с особенностями профессиональной спортивной деятельности и, возможно, усиливается, в

связи со спецификой работы в условиях гипоксии на больших высотах и риском для жизни на каждом прыжке. Считается, что при стрессе, происходит диффузная активация нейронов гипоталамуса, способствующих возбуждению симпатических и парасимпатических нейронов, регулирующих сердце и тонус сосудов. Это приводит к увеличению деятельности сердца, вазодилатации в работающих мышцах и вазоконстрикции в неработающих, т.е. перераспределению крови. Данное явление целесообразно рассматривать как внутренний дисхронизм, связанный у мужчин и у женщин спортсменов-парашютистов с воздействием комплекса стресс-факторов различной природы. Поскольку после соревнований у 70% обследованных спортсменов наблюдались признаки преморбидных состояний как результат посттравматического синдрома.

Таким образом, исследования показали, что у мужчин и женщин спортсменов-парашютистов с высоким уровнем агрессии в соревновательный период синхронизация управления ультрадианным ритмом осуществляется волнами высокой частоты (LF). Однако, следует заметить, что у мужчин-парашютистов, уровень агрессии имеет индивидуальные различия, связанные доминированием свойств ВВД, о чём свидетельствует показатель ультра медленных волн (ULF). У женщин же отмечается активность всех спектральных показателей, при доминирующей роли сверх низкочастотного компонента спектра variability сердечного ритма (VLF). Можно предположить, что агрессия как свойство нервной системы, в некоторой степени, является альтернативой силе нервных процессов и в соревновательный период у парашютистов в спорте высших достижений проявляется как защитный механизм при воздействии стресс-факторов значительной силы.

Литература

1. Башкирева А.В. Здоровье спортсменов: биоритмологический подход. / А.В. Башкирева / Монография. Ряз. гос. ун-т имени С.А. Есенина. – Рязань, 2018. – 156 с.
2. Башкирева Т.В. Экстремальная деятельность в исследованиях физиологии и психологии / Т.В. Башкирева, А.Е. Северин - Монография. Ряз. гос. ун-т имени С.А. Есенина. – Рязань, 2017. – 176 с.
3. Чибисов С.М. Десинхронизация биологических ритмов. / С.М. Чибисов, Г.М. Халаби, Г.С. Катинас. - Монография. Москва-Бейрут. 2015. – 288 с.
4. Halberg F. Time structures (chronomes) in us and around us / F. Halberg, S. Chibisov, I. Radysh / Monogr. – М.. PFUR, 2005. – 186 p.

5. Perls F. Ego, Hunger and Aggression. A revision of frauds theory and method. / F. Perls N.Y.: Random House, 1969. – 358 p.

References

1. Bashkireva A.V. Athletes health: biorhythmological approach. / A.V. Bashkirev / Monograph. Stress. state. University of S.A. Yesenin. - Ryazan, 2018. - 156 p.
2. Bashkireva T.V. Extreme activity in the research of physiology and psychology / T.V. Bashkirev, AE Severin - Monograph. Stress. state. University of S.A. Yesenin. - Ryazan, 2017. - 176 p.
3. Chibisov S.M. Desynchronization of biological rhythms. / СМ. Chibisov, G.M. Halabi, G.S. Katinas. - Monograph. Moscow-Beirut. 2015. - 288 p.
4. Halberg F. Time structures (chronomes) in us and around us. / F. Halberg, S. Chibisov, I. Radysh / Monogr. - М .. PFUR, 2005. - 186 p.
5. Perls F. Ego, Hunger and Aggression. A revision of frauds theory and method. / F. Perls N.Y. : Random House, 1969. - 358 p.

Сведения об авторах. **Анастасия Викторовна Башкирева** - ФГБОУ ВО «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина», Россия, г. Рязань, кандидат биологических наук, доцент, bashkireva32@gmail.com; **Татьяна Валентиновна Башкирева** - ФГБОУ ВО «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина», Россия, г. Рязань, доктор биологических наук, профессор, t.bashkireva@rsu.edu.ru

УДК 616.151.5-084.615.225

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕСЯЧНЫХ БИОРИТМОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.П. Биленко

ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар

Ключевые слова: месячные биоритмы, фибринолиз, профилактика тромботических осложнений, антиоксиданты, фитоантикоагулянты.

Аннотация. Исследования месячных биоритмов пациентов с помощью календаря новолуний позволяют выявить двухнедельные периоды со снижением активности фибринолиза, в которые повышается риск осложнений обусловленных неконтролируемым тромбозом. Определение этих периодов (вторых гипофибринолитических фаз месячных биоритмов) способствует своевременному назначению в амбулаторных условиях мягкой антикоагулянтной терапии, состоящей из антиоксидантов (витамины Е и С) и природных растительных антикоагулянтов (препараты женьшеня и чеснока).

Также целесообразно в эти периоды провести модификацию диеты с исключением продуктов, активирующих перекисное окисление липидов, выработку тромбоксанов и тем самым повышающих риск гиперкоагуляции.

THE IMPORTANCE OF MONTHLY BIORITHM RESEARCH FOR PREDICTION AND PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS

N.P. Bilenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Key words: monthly biorhythms, fibrinolysis, the prevention of thrombotic complications, antioxidants, natural plant anticoagulants.

Annotation. Studies monthly biorhythms patients using new moon calendar can detect two-week period with reduced activity of fibrinolysis, in which an increased risk of complications due to uncontrolled thrombosis. The definition of these periods (second phase monthly biorhythms) facilitates timely appointment in the outpatient setting soft anticoagulant therapy consisting of antioxidants (vitamins E and C) and natural plant anticoagulants (ginseng and garlic). It is also advisable to conduct these periods diet modification with the exception of products that activate lipid peroxidation, production of thromboxanes and thereby increase the risk of hypercoagulability.

Введение. Международное общество по тромбозу и гемостазу признало исключительную опасность тромбозов, предложив в 2014 году учредить всемирный день тромбоза [1].

В работе Б. Леммера [2] было показано, что в сутках имеются периоды (ранние утренние часы), в которые, в связи с понижением активности фибринолиза, риск тромбозов увеличивается. О периодах месячного биоритма с повышенным риском тромботических осложнений в периодической печати данных нами не найдено.

Цель исследования: выявить периоды месячного биоритма с повышенным риском тромботических осложнений и разработать доступный в поликлинических условиях метод профилактики этих осложнений.

Методы и организация исследования. Месячные биоритмы исследовались с помощью метода круговых месячных биоритмограмм [3] у 408 человек, с заболеваниями, которые были использованы как модели для изучения месячной ритмики проявления чётко очерченных компонентов патогенеза- гипо- и гиперкоагуляции (гемофилия А, тромбоцитопения, геморрагический васкулит, острые нарушения коронарного и мозгового

кровообращения и др.). Месячные биоритмы также исследовались у 126 взрослых и подростков, умерших от остро развивающихся смертельных исходов (95 из них умерли скоропостижно и 31 внезапно).

Результаты исследования и их обсуждение. Наши исследования позволили прийти к выводу, что при изучении месячных биоритмов (МБР) помимо свёртывающей системы крови следует также учитывать и фибринолиз, показатели которого ритмично изменяются в течение месячного биоритма. В частности было установлено, что во второй фазе месячного биоритма активность показателей, характеризующих фибринолиз, достоверно снижается. Так степень фибринолиза при переходе из первой фазы МБР во вторую снижалась с 21,9 до 7,7 (в 2,8 раза). Фибринолитический потенциал снижался ещё более значительно с 1,95 до 0,53 (в 3,7 раза). Нами было установлено, что во вторую МБР фазу инфаркты миокарды возникают в 15 раз чаще, чем в первую фазу. Также во вторую фазу МБР в 2 раза учащаются ишемические инсульты у пожилых людей, и почти в 2 раза чаще и у детей и у взрослых регистрируются скоропостижные и внезапные смертельные исходы.

Вторая фаза МБР индивидуальна для каждого человека, поскольку зависит от «месячной» даты рождения. Так, если пациент родился в новолуние, его вторая (гипофибринолитическая) фаза месячного биоритма начинается с полнолуния и продолжается около 2 недель до новолуния.

Приведём клинические иллюстрации.

Виталий Иванович Чуркин 65 лет советский и российский дипломат. Постоянный представитель Российской Федерации при Организации Объединённых Наций и в Совете Безопасности ООН с 8 апреля 2006 (родился 21 февраля 1952 года, за 4 дня до новолуния скоропостижно скончался 20 февраля 2017 года в результате сердечного приступа в Нью-Йорке за 7 дней до новолуния во второй «гипофибринолитической» фазе месячного биоритма (рис.1).

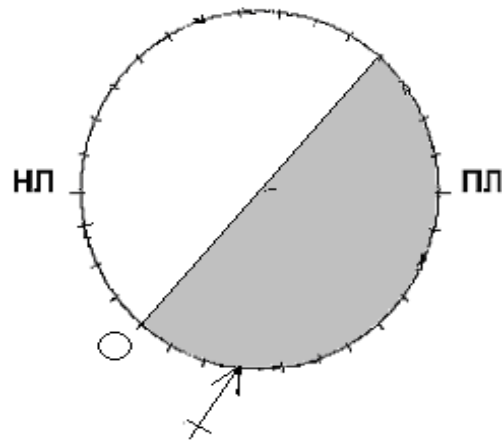


Рис.1. Круговая (месячная) биоритмограмма В. И. Чуркина. Условные обозначения: НЛ- новолуние, ПЛ- полнолуние. Кругиком отмечена месячная дата рождения дипломата, стрелкой показан день его скоропостижной смерти.

Академик Будкер Андрей Михайлович род.1.05. 1918 (Пл+6 через 6 дней после полнолуния). Умер скоропостижно в возрасте 59 лет 4 июня 1977 года (ПЛ+ 3 или через 3 дня после полнолуния).

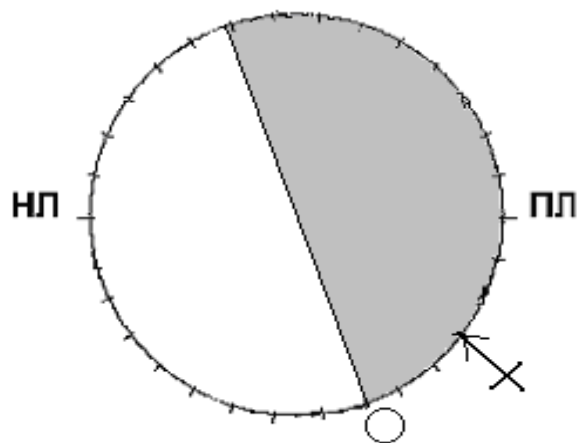


Рис. 2. Круговая (месячная) биоритмограмма А.М. Будкера, условные обозначения: те же, что и на рис.1. Овалом отмечена месячная дата рождения А.М. Будкера , стрелкой – день его скоропостижной смерти во вторую «гипофибринолитическую» фазу месячного биоритма.

Можно заметить, что скоропостижная смерть академика произошла также во второй гипофибринолитической фазе его месячного биоритма и

«ангиоспастическом» около недельном периоде дней близких к полнолунию [3].

В нашей работе мы в течение ряда лет в амбулаторных условиях при наследственном предрасположении к гиперкоагуляции (ранние инфаркты миокарда и ишемические инсульты у родственников, тромбозы и др.) используем для профилактики осложнений, обусловленных низкой активностью фибринолиза, модификацию диеты с ограничением легко усваиваемых углеводов и тугоплавких жиров, активирующих перекисное окисление липидов и, тем самым, свертывание крови (через тромбоксаны). Также назначаем комплекс антиоксидантов, снижающих активность образования тромбоксанов и фитоантикоагулянты. К последним которым среди прочих относятся препараты женьшеня (настойку, сироп, гранулы и др.), блокирующего уже образовавшиеся тромбоксаны, и чеснока (Гарлик, Квай и др.), также по мнению некоторых авторов [4] обладающего способностью препятствовать образованию тромбов. Этот комплекс, получивший название мягкая антикоагулянтная терапия (МАКТ), назначается пациентам со значительным ухудшением состояния во вторую фазу месячного биоритма. Обычно результат в виде значительного улучшения состояния и самочувствия наблюдается в течение нескольких часов после назначения МАКТ, что позволяет их *uvantibus* предполагать в качестве одной из патогенетических причин гиперкоагуляцию, не контролируемую фибринолизом.

Проиллюстрируем это на примере трёх поколений одной семьи.

З. Н. Родился 14.05.1934 г (через день после новолуния) и умер скоропостижно от острой ишемии миокарда в возрасте 62 лет 6. 11. 1996 г (за 5 дней до новолуния соответственно во вторую фазу МБР) См.рис.3.

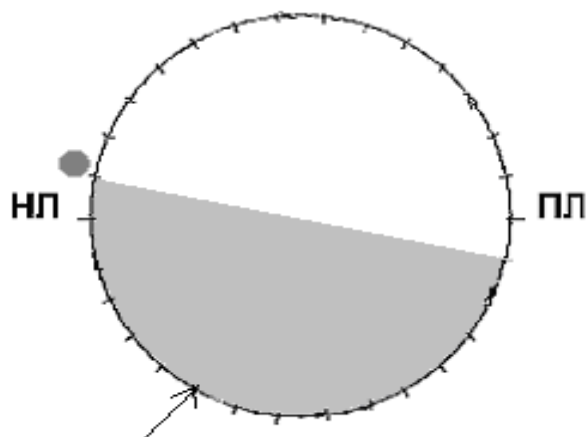


Рис. 3. Круговая (месячная) биоритмограмма З. Н. Условные обозначения: НЛ- новолуние, ПЛ- полнолуние. Темным овалом отмечена

месячная дата рождения З. Н. , стрелкой – день его скоропостижной смерти.

Затенена - вторая фаза месячного биоритма.

Его сын А. (см.рис.4) родившийся 4.07.1968 г (за 7 дней до полнолуния) обратился к нам в возрасте 44 лет (7.03.13 г через 3 дня после новолуния также во вторую фазу месячного биоритма) по поводу необоснованного, но значительного ухудшения самочувствия и снижения работоспособности. После проведённого клинического обследования и анализа месячных биоритмов был поставлен предварительный диагноз преходящего нарушения мозгового кровообращения. Были назначены модификация диеты (уменьшение в рационе легко усваиваемых углеводов и тугоплавких жиров), и мягкий антикоагулянтный комплекс терапии (МАКТ), состоящий из антиоксидантов (витамины Е и С) и фитоантикоагулянтов (препараты женьшеня утром и днём и чеснок вечером).

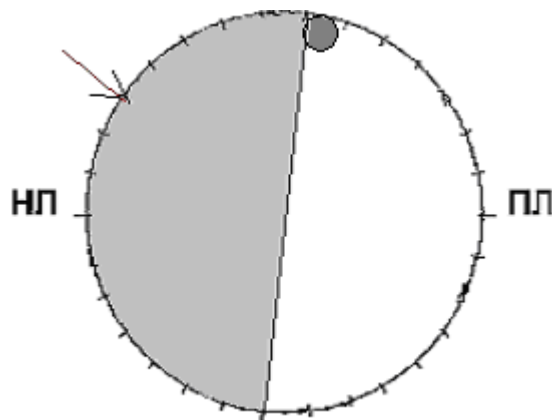


Рис. 4. Круговая (месячная) биоритмограмма А. Н. Условные обозначения те же, что и на рис. 3, а также стрелкой обозначен день начала мягкой антикоагулянтной терапии.

Уже на следующий день состояние и самочувствие пациента значительно улучшились и он продолжает периодически (во вторую фазу месячного биоритма, то есть 2 недели каждого месяца) проводить вышеуказанную профилактику.

Внук З. Н. С. 5 лет (родился 11.04. 02 г за день до новолуния) См.рис.5

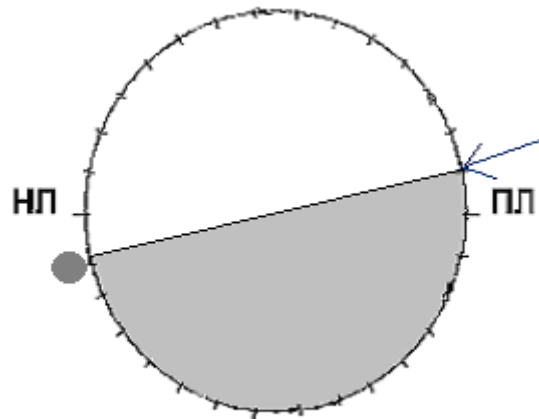


Рис. 5. Круговая (месячная) биоритмограмма С. Н.. Условные обозначения те же, что и на рис. 3, а также стрелкой обозначен день заболевания.

После занятий в спортивной секции 23.11. 07 г (за день до полнолуния в начале второй гипофибринолитической фазы МБР) мальчик пожаловался на сильную боль в правом тазобедренном суставе и был госпитализирован в детское хирургическое отделение. Предполагалось наличие остеомиелита. Кроме общепринятого в таких ситуациях лечения (антибактериальная и дезинтоксикационная терапия) после анализа месячной биоритмограммы ребёнку был назначен МАКТ. Состояние ребёнка быстро улучшилось, боль прошла на следующий день и он был выписан на 4-й день под наблюдение участкового врача.

Генеалогический анамнез и анализ месячных биоритмов представителей трёх поколений позволяют предполагать, что в данной семье имеется наследственная предрасположенность к гиперкоагуляции, проявившаяся во второй (гипофибринолитической) фазе МБР хотя и с разной степенью тяжести и с разными исходами и клиникой, но во всех трёх поколениях. Своевременная коррекция гиперкоагуляции двум родственникам путём назначения мягкого антикоагулянтного терапевтического комплекса позволила быстро улучшить состояние пациентов и снизить риск неблагоприятных исходов.

Естественно, что исследования антисвёртывающей системы крови или хотя бы показателей характеризующих фибринолиз могли бы сделать более целенаправленными и профилактику и терапию неконтролируемого тромбоза и его осложнений. Но, к сожалению, показатели, характеризующие такое важное звено антисвёртывающей системы крови как фибринолиз, определяются в нашей стране лишь в единичных клинических лабораториях.

И пока эти исследования не внедрены в широкую клиническую и, тем более в амбулаторную практику, можно ориентироваться на генеалогический анамнез(наличие в семье родственников с заболеваниями в патогенезе или тем более в танатогенезе которых имеется неконтролируемый тромбоз), клиническую картину (неадекватно тяжёлое или упорное течение заболевания во вторую фазу месячного биоритма) а также исследования месячных биоритмов с помощью календаря новолуний.

Заключение. Исследования месячных биоритмов и генеалогического анамнеза с целью выявления лиц и периодов месячного биоритма с повышенным риском неконтролируемого тромбоза не сложны и доступны даже среднему медицинскому персоналу. Выявляя периоды, наиболее опасные по тромботическим осложнениям, и назначая при необходимости соответствующую диету, мягкий антикоагулянтный комплекс, а иногда и дезагреганты в сочетании с мягкой антикоагулянтной терапией можно в амбулаторных условиях и детям и взрослым уже сейчас проводить вторичную, а иногда и первичную профилактику, предотвращая тяжёлые осложнения, обусловленные неконтролируемой гиперкоагуляцией.

Литература

1. Исключительная опасность тромбоза. Медицинская газета, 2014, №88, С.5.
2. Леммер Б. Хронофармакология - влияние циркадианных ритмов на лекарственную терапию сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство «Хронобиология и хрономедицина» / Б. Леммер. - М. – 2012. - С. 462-479.
3. Биленко Н.П. Хронобиологический прогноз и комплексная профилактика некоторых заболеваний и остро развивающихся смертельных исходов (2- е издание) / Н.П. Биленко // Краснодар. - 2000. - 72 с.
4. Колхир В.К. Природные антикоагулянты / В.К. Колхир, Г.С. Сакович, В.А. Зюзин // Народная медицина России. Прошлое, настоящее и будущее. - М. – 1993. - С. 203-205

References

1. Exceptional danger of thrombosis. Medical newspaper, 2014. - №88ю - P.5.
2. Lemmer Björn. Chronopharmacology - the influence of circadian rhythms on drug therapy of cardiovascular diseases. Guide «Chronobiology and the bases of bioenergetics». / Björn. Lemmer. - M. - 2012. - P. 462-479.

3. Bilenko N.P. Chronobiological forecast and comprehensive prevention of certain diseases and developing acute deaths. (2nd edition) / N.P. Bilenko // Krasnodar. – 2000. - 72 p.
4. Kolher V. K. Natural anticoagulants. / V. K Kolher, G.S. Sakovich, V. A/ Zyuzin // Century A. Russia's folk medicine. Past, present and future. - М. – 1993. - P. 203-205.

Сведения об авторе. Николай Петрович Биленко - профессор Кубанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, тел. 89183531347, e-mail: bilennick@mail.ru

612.1+612.1

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФОТОТЕРАПИИ У СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

М.Л. Благоднравов, А.А. Брык, Е.В. Медведева, В.А. Горячев, С.М. Чибисов, А.О. Курлаева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Ключевые слова: фототерапия, артериальное давление, сердечный ритм, артериальная гипертензия, биологические ритмы.

Аннотация. Фототерапия находит всё более широкое применение в современной медицине. В частности, она применяется для коррекции расстройств, наблюдаемых при сезонных и несезонных депрессиях, нарушениях сна и т.д. При этом на сегодняшний день практически отсутствуют данные о влиянии данного воздействия на состояние хроноструктуры сердечно-сосудистой системы. В настоящем исследовании в эксперименте на крысах линий Wistar и SHR оценивалось влияние фототерапии на суточный профиль артериального давления и сердечного ритма при нормальной артериальном давлении и первичной (генетически обусловленной) артериальной гипертензии. В качестве метода исследования применялось телеметрическое мониторирование артериального давления и биопотенциалов сердца (ЭКГ). Установлено, что одночасовой сеанс яркого света (10 000 люкс) вызывает достоверное увеличение артериального давления в дневное время суток при артериальной гипертензии, а также изменение структуры его цирка- и ультрадианных ритмов. В ночное время артериальное давление возвращается на исходный уровень. У нормотензивных животных фототерапия не вызывает достоверных изменений АД и ЧСС.

**SPECIFIC FEATURES OF 24-HOUR PROFILE OF BLOOD PRESSURE
AND CARDIAC RHYTHM UNDER MOFELING BRIGHT LIGHT
THERAPY IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS**

M.L. Blagonravov, A.A. Bryk, E.V. Medvedeva, V.A. Goryachev, S.M. Chibisov,
A.O. Kurlaeva
RUDN University, Moscow

Key words: bright light therapy, blood pressure, heart rate, hypertension, biological rhythms.

Annotation. Bright light therapy is coming into increasingly wide use in contemporary medicine. In particular, it is applied to the correction of disorders observed in case of seasonal and non-seasonal depressions, sleep disorders etc. In the meantime for today there is almost no data for the impact of its exposure on the chronostructure of the cardio-vascular system. In the present work we performed experiments on Wister and SHR rats to evaluate the effect of bright light therapy on the 24-hour profile of blood pressure and cardiac rhythm in case of normal blood pressure and under primary (genetically determined) hypertension. As a research method we used telemetric monitoring of blood pressure and biopotentials of the heart (ECG). It was found that one hour session of bright light exposure (10 000 lux) caused a significant increase in blood pressure during the daytime period under hypertension as well as some changes in the structure of its circadian and ultradian rhythms. At night blood pressure returned to the initial level. In normotensive Wistar rats bright light therapy did not induce any significant changes in either blood pressure or heart rate.

Введение. В последнее время всё большее внимание исследователей во всём мире привлекают проблемы, связанные с ненадлежащим использованием искусственного света. С одной стороны, абсолютное большинство людей во всём мире ведёт активную деятельность в условиях искусственного светового режима, который чаще всего характеризуется увеличенной продолжительностью светлой фазы суток. Также по-прежнему представляет собой серьёзную проблему «световое загрязнение», то есть избыточное воздействие света в ночное время [2, 4]. И то, и другое может стать причиной развития десинхроноза – комплекса расстройств, связанных с рассогласованием биологических ритмов. С другой стороны, прицельное использование света находит успешное применение при лечении ряда психических расстройств. В частности, фототерапия показала положительные результаты применительно к сезонным аффективным

расстройства, несезонным депрессиям, нарушениям сна и т.д. [1, 3]. Вместе с тем, к настоящему времени получено очень мало данных относительно влияния фототерапии на функциональное состояние и биологические ритмы сердечно-сосудистой системы. Многие пациенты, страдающие сезонными аффективными расстройствами, различными видами депрессии и т.д. могут иметь ряд сопутствующих заболеваний, в частности, артериальную гипертензию различного генеза. Мы предположили, что леченое воздействие яркого света может сопровождаться изменениями в хроноструктуре сердечно-сосудистой системы как при нормальном артериальном давлении, так и на фоне артериальной гипертензии, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования. Исследовать в эксперименте на лабораторных крысах влияние фототерапии на суточный профиль артериального давления и сердечного ритма при нормальной артериальном давлении и первичной (генетически обусловленной) артериальной гипертензии.

Методы и организация исследования. Эксперимент проводили на крысах-самцах возраста 32-34 нед. Контрольную группу составили нормотензивные крысы линии Wistar-Kyoto, опытную группу – спонтанно гипертензивные крысы линии SHR. Животных содержали в индивидуальных клетках при искусственном световом режиме 12 ч : 12 ч – свет в помещении включался автоматически в 7.00 ч и выключался в 19.00 ч. Уровень освещённости – около 300 люкс в дневное время на уровне глаз животных. Для оценки влияния фототерапии всех животных подвергали воздействию яркого света около 10 000 люкс в течение 1 часа с использованием светодиодных ламп с 10.00 ч. до 11.00 ч. Для исследования суточных профилей АД и ЧСС применялась методика радио-телеметрического мониторинга, позволяющая проводить регистрацию указанных параметров непрерывно круглосуточно у животных, находящихся в абсолютно свободном двигательном режиме. Суть методики заключается в следующем. Животным в ходе хирургической операции под общим наркозом имплантировали радиотрансмиттеры модели TL11M2-C50-PXT – устройства, мониторирующие АД, биопотенциалы сердца, а также двигательную активность и в виде радиосигнала передающие сигнал на специальные радиоприёмники. Регистрация АД осуществлялась посредством катетера, установленного в просвет брюшной аорты и закреплённого с помощью тканевого гемостатического адгезива. Для мониторинга ЭКГ под мышцы грудной клетки фиксировались электроды в проекции электрической

оси сердца. Запись всех показателей начинали через 10 дней после имплантации радиотрансмиттеров. Таким образом, животные во время эксперимента находились в свободном двигательном и пищевом режиме.

Артериальное давление и биопотенциалы сердца мониторировались непрерывно круглосуточно за день до проведения фототерапии (контроль) и в течение всего дня, в который проводилась фототерапия.

Все данные сохранялись в памяти компьютера. Их обработка проводилась с помощью программы Dataquest A.R.T. 4.2 Gold (США). Оценивались следующие показатели: среднесуточные (7.00 ч – 7.00 ч), среднедневные (7.00 ч – 19.00 ч) и средненочные (19.00 ч – 7.00 ч) значения систолического артериального давления (САД сут, САД дней, САД ночн), диастолического артериального давления (ДАД сут, ДАД дней, ДАД ночн), частоты сокращений сердца (ЧСС сут, ЧСС дней, ЧСС ночн) и двигательной активности (ДА сут, ДА дней, ДА ночн).

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что САД и ДАД были достоверно выше у крыс линии SHR во время проведения фототерапии по сравнению с тем же интервалом времени (с 10.00 ч до 11.00 ч) предыдущих суток, когда фототерапия не проводилась. Кроме того среднедневные (10.00 ч – 19.00 ч) показатели САД и ДАД были также увеличены по сравнению с контролем, что может указывать на то обстоятельство, что эффект яркого света сохраняется и после окончания периода его воздействия. Для ЧСС была обнаружена лишь чёткая тенденция к увеличению под влиянием фототерапии у крыс линии SHR. Что касается ночного периода, следующего за днём, когда проводилась фототерапия, то все исследуемые параметры возвращались на уровень контроля. Также отмечалось изменение параметров структуры циркадианных и ультрадианных ритмов как систолического, так и диастолического артериального давления и ЧСС. У нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto воздействие яркого света не приводило к возникновению достоверных изменений АД и ЧСС ни в дневное, ни в ночное время суток.

Заключение. Полученные данные показали, что воздействие яркого света вызывает увеличение дневного артериального давления при артериальной гипертензии. При нормальном артериальном давлении фототерапия не вызывает изменений АД и ЧСС. Это необходимо учитывать при использовании терапии ярким светом у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. Возможно, следует использовать световое воздействие с меньшей яркостью или же уменьшать время экспозиции.

Литература

1. Al-Karawi D. Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials / D. Al-Karawi, L. Jubair // J. Affect. Disord. 2016. Jul 1;198:64-71.
2. Dominoni DM, Borniger JC, Nelson RJ. Light at night, clocks and health: from humans to wild organisms // Biol. Lett. 2016. Feb;12(2):20160015.
3. Nussbaumer B. Light therapy for preventing seasonal affective disorder / B. Nussbaumer, A. Kaminski-Hartenthaler, C.A. Forneris, L.C. Morgan, J.H. Sonis, B.N. Gaynes, A. Greenblatt, J. Wipplinger, L.J. Lux, D. Winkler, M.G. Van Noord, J. Hofmann, G. Gartlehner // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Nov 8;(11):CD011269.
4. Zubidat A.E. Artificial light-at-night - a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity / A.E. Zubidat, A. Haim // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 2017. Jul 26;28(4):295-313.

Сведения об авторах. **Михаил Львович Благодоров** - заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» доктор медицинских наук, доцент; **Анна Анатольевна Брык** аспирант кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; **Евгения Викторовна Медведева** - аспирант кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; **Вячеслав Александрович Горячев** - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; **Сергей Михайлович Чибисов** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; **Анастасия Олеговна Курлаева** - студент медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

УДК 612.821

**ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И
УСПЕВАЕМОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ СТУДЕНТОВ РАЗНЫХ
ХРОНОТИПОВ**

Ю.Л. Веневцева, А.Х. Мельников, А.В. Федотова

Медицинский институт Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Тульский
государственный университет», Тула, Россия

Ключевые слова: циркадианные ритмы, вариабельность сердечного ритма, студенты, успеваемость

Аннотация. С целью изучения влияния циркадианного хронотипа на успеваемость, когнитивные функции и состояние вегетативной нервной системы 399 студентов (280 девушек и 119 юношей) 4 и 6 курсов медицинского института в 2016-2017 гг. прошли тестирование по программе «Валеоскан 2». Вегетативный статус оценивали по данным вариабельности сердечного ритма в области временного и спектрального анализа.

У девушек утреннего хронотипа при тестировании в утренние часы (9.30-11.00) был выше симпатический тонус по сравнению с вечерним хронотипом, а у юношей – наоборот. Средний балл успеваемости за 6 лет обучения у лиц утреннего хронотипа, независимо от пола, был выше по сравнению с вечерним, что подтверждается более высоким качеством выполнения различных психофизиологических тестов.

**PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES AND ACADEMIC
PERFORMANCE IN CONTEMPORARY STUDENTS WITH
DIFFERENT CHRONOTYPE**

Yu.L. Venevtseva, A.Ch. Melnikov, A.V. Fedotova

Medical institute of Tula State University

Key words: circadian rhythms, heart rate variability, students, academic performance

Annotation. The purpose of this study was to evaluate if chronotype could influence autonomic cardiac control, executive function and academic achievement in medical students. 280 females and 119 males 4-6th year students underwent psychophysiological testing (“Valeoscan 2”). Autonomic state was assessed using heart rate variability in time and frequency domains.

Morning-type females during morning hours (9.30 – 11.00 a.m.) present a significantly higher sympathetic tone than Evening-types, but males show opposite

pattern. Mean academic achievement score during 6 year of education both in females and males Morning-types was higher than in Evening-types. This fact is confirmed by better different cognitive tests' results performed in the morning in Morning-types both females and males.

Введение. Повышение эффективности обучения и академической успеваемости в высшей школе являются в настоящее время актуальными педагогическими проблемами. Предполагается, что одним из факторов, влияющим на успеваемость, может быть характер циркадианной организации физиологических функций.

Лица утреннего типа больше времени затрачивают на решение необычных задач, действуют более осмотрительно и с меньшей склонностью к риску, чем лица вечернего типа [2]. Оценки у лиц утреннего хронотипа (ХТ) была выше, чем у вечернего, во время экзаменов в первую половину дня [1], что объясняют худшим качеством сна и его большей депривацией у «сов» [3].

Более позднее начало учебных занятий в университете (в 11 или 12 часов утра) для студентов является оптимальным, однако любое время не является лучшим для лиц одного или нескольких ХТ, поэтому теоретическая модель должна включать три времени, включая одно после обеда [4].

Лишь отдельные авторы изучали гендерные различия успеваемости в связи с ХТ. Было обнаружено неблагоприятное влияние вечернего ХТ на физическое и умственное здоровье, сон, академическую успеваемость, особенно в молодом возрасте и у лиц женского пола [5]. Выявили положительную взаимосвязь между добросовестностью, успеваемостью и выраженностью утренних черт, и отрицательная – между добросовестностью и тревожностью, при этом значимые корреляции зависели от пола у лиц вечернего и промежуточного типов [6].

Несмотря на то, что вегетативная нервная система играет важную роль в уровне успеваемости, лишь единичные исследования были посвящены изучению вариабельности сердечного ритма (ВСР) у лиц разного пола и ХТ. Так, студентки вечернего ХТ имели достоверно более высокую ЧСС и систолическое АД, но более низкую ВСР, чем утреннего ХТ, как в фоне, так и при стрессовой арифметической нагрузке в первой половине дня [7].

Целью настоящей работы явилось изучение психофизиологических показателей, в том числе вегетативной нервной системы, в связи с успеваемостью у юношей и девушек разных ХТ, обучавшихся на разных курсах медицинского института.

Методы и организация исследований. Осенью 2016 года в межкафедральной лаборатории мониторинга здоровья были обследованы 132 русскоязычных студента 4 курса (91 девушка и 41 юноша), весной 2017 года – 97 студентов 6 курса (72 девушки и 25 юношей) и осенью 2017 года – 170 студентов 4 курса (117 девушек и 53 юноши). Все 399 студентов прошли компьютерное тестирование по программе «Валеоскан 2» (Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Антоненко С.В., 2013), включающей 45 вопросов и 6 психофизиологических тестов: корректурную пробу, тест Мюнстерберга, цветовой тест М.Люшера (8-цветовой ряд с оценкой положения цветов по А.Х.Мельникову, 1997), тесты «Индивидуальная минута», «Память на образы», «Исключение понятий».

Вегетативный тонус и реактивность определяли при 3-х минутной записи ЭКГ в утренние часы – с 9.30 до 11.30 в положении сидя и стоя для расчета ВСР в области временного и спектрального анализа (ВНС-Ритм; Нейрософт, Иваново). Успеваемость студентов 6 курса оценивали по среднему баллу за 6 лет обучения.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Excel 7.0 с оценкой достоверности различий по Стьюденту. Учитывались только достоверные ($p < 0,05$) и высокодостоверные ($p < 0,01$) различия. Данные представлены как $M \pm m$.

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения ХТ респонденты выбирали один из 5 вариантов: выраженный утренний, умеренный утренний, промежуточный (средний), умеренный вечерний и выраженный вечерний ХТ. Результаты сплошного обследования студентов 4 и 6 курсов представлены в таблице 1.

Среди девушек несколько чаще встречался выраженный утренний ХТ (28,2-35,2%), а у юношей все варианты встречались одинаково часто.

По данным ВСР, у девушек утреннего ХТ в 2016 году средняя длительность кардиоинтервала была короче (710 ± 19 мс) относительно среднего (766 ± 18 мс; $p = 0,019$) и вечернего ХТ (762 ± 28 мс, $p = 0,06$, тенденция к достоверности). Девушки утреннего ХТ также имели более низкие показатели RMSSD и pNN50%. Хотя общая мощность спектра (TP) не различалась, у девушек утреннего ХТ были выше нормализованная мощность медленных волн LFn.u., симпато-вагальный баланс (LF/HF), относительная мощность очень медленных волн (VLF%) и ниже относительная мощность дыхательных волн ($20,8 \pm 2,5\%$), чем у лиц вечернего

ХТ ($30,5 \pm 3,1\%$; $p=0,01$). Повышение симпатического тонуса в фоне сопровождалось гиперреактивностью на ортостаз.

Таблица 1

Распределение циркадианных хронотипов у студентов разного пола, абс/%

Хронотип	Девушки			Юноши		
	4 курс, 2016 (n=91)	4 курс, 2017 (n=117)	6 курс, 2017 (n=72)	4 курс, 2016 (n=41)	4 курс, 2017 (n=53)	6 курс, 2017 (n=25)
Выраженный утренный	32/35,2	33/28,2	22/30,6	5/12,2	13/24,5	7/28,0
Умеренный утренный	16/17,6	19/16,3	17/23,6	11/26,8	9/17,0	5/20,0
Промежуточный	14/15,4	20/17,1	13/18,0	10/24,4	9/17,0	3/12,0
Умеренный вечерний	18/19,7	28/23,9	10/13,9	7/17,1	13/24,5	4/16,0
Выраженный вечерний	11/12,1	17/14,5	10/13,9	8/19,5	9/17,0	6/24,0

В отличие от девушек, у юношей утреннего ХТ был ниже стресс-индекс (34 ± 10 ед.) и симпато-вагальный баланс, чем у лиц среднего (82 ± 12 ед.; $p=0,0055$) и вечернего ХТ (96 ± 15 ед; $p=0,019$), что может быть связано с более высоким симпатическим тонусом у студентов вечернего типа. Эти различия сохранялись и в ортостазе.

В группе студентов 4 курса, обследованных осенью 2017 года, достоверных различий было выявлено меньше, однако результаты были сходны с данными предыдущей группы: у девушек выраженного утреннего ХТ по сравнению с выраженным вечерним ХТ был выше симпато-вагальный баланс ($1,67 \pm 0,20$ и $0,86 \pm 0,09$; $p=0,00039$), также наблюдалась тенденция к снижению относительной мощности волн HF. У юношей утреннего ХТ была достоверно ниже ЧСС, наблюдалась тенденция ($p=0,09$) к более высокой относительной мощности волн HF и более низкой – волн VLF, что может отражать более низкий симпатический тонус у «жаворонков».

У студентов 6 курса выявленные феномены также нашли подтверждение: у юношей выраженного утреннего ХТ относительная мощность волн VLF была ниже ($26,5 \pm 3,6$ и $40,5 \pm 5,3\%$; $p=0,036$), а мощность дыхательных волн HF – выше ($27,3 \pm 4,8$ и $15,2 \pm 0,4\%$; $p=0,042$). В то же время

у девушек 6 курса достоверных различий не было выявлено, возможно, из-за стресса в связи с неопределенностью предстоящей аккредитации.

По данным психофизиологического тестирования, девушки выраженного утреннего ХТ, обучавшихся на 4 курсе в 2016 году, имели больше психологических проблем, чем промежуточного ХТ ($p=0,043$). Систолическое АД у этих девушек было выше, чем у девушек выраженного вечернего ХТ ($113,4\pm 1,7$ и $105,9\pm 4,9$ мм рт.ст.; $p=0,026$) при одинаковых данных роста и веса, а качество ночного сна – достоверно лучше.

Юноши выраженного утреннего ХТ выполняли корректурную пробу медленнее, чем промежуточного ХТ ($p=0,033$). Лица вечернего ХТ допускали больше ошибок в последней трети этого задания, при этом индивидуальная минута у них была достоверно длиннее ($70,4\pm 3,2$ и $58,0\pm 1,7$ с; $p=0,037$) по сравнению с утренним ХТ, а систолическое ($132,8\pm 3,2$ и $123,8\pm 2,9$ мм рт.ст.; $p=0,036$) и диастолическое АД ($81,1\pm 1,2$ и $72,2\pm 2,2$ мм рт.ст.; $p=0,024$) – выше.

Юноши вечернего типа отличались большей прагматичностью, в то время как девушки, наоборот, ирреальностью притязаний (позиция фиолетового цвета), чем студенты выраженного утреннего ХТ.

В группе 4 курса в 2017 году систолическое АД у девушек выраженного утреннего ХТ, в отличие от предыдущего года, было достоверно ниже, чем выраженного вечернего ХТ ($114,1\pm 1,7$ и $120,9\pm 3,0$ мм рт.ст.; $p=0,029$). Вместе с тем, у девушек вечернего ХТ была выше масса тела ($54,7\pm 1,6$ и $63,2\pm 2,2$ кг; $p=0,002$) при тенденции к большему индексу массы тела ($p=0,057$). Выделенные группы высокодостоверно различались по всем другим циркадианным характеристикам (ясности мысли в первые полчаса после подъема, времени наступления вечерней усталости и подъема в свободный от занятий день), при этом качество сна было достоверно хуже у студенток вечернего ХТ ($p=0,035$).

У юношей выраженного вечернего ХТ была снижена кратковременная зрительная память ($5,3\pm 1,4$ и $9,2\pm 0,8$ образов; $p=0,017$) относительно промежуточного ХТ. У этих студентов было достоверно ниже систолическое АД ($124,0\pm 1,8$ мм рт.ст.), чем у лиц выраженного утреннего ХТ ($130,0\pm 3,1$ мм рт.ст.; $p=0,049$) при одинаковых антропометрических данных. Сон также был достоверно хуже у «сов», чем у «жаворонков». Свой уровень здоровья «совы» оценили достоверно ниже, при этом серый цвет в цветовом тесте М.Люшера располагался достоверно ближе к началу ряда, что может символизировать усталость и неучастие ($p=0,0065$).

Можно видеть, что показатели гемодинамики у студентов с разной циркадианной организацией физиологических функций зависят от пола и, вероятно, могут в определенной степени быть опосредованы годом рождения.

Успеваемость у девушек 6 курса с вечерним пиком работоспособности оказалась ниже ($4,36 \pm 0,07$ и $4,02 \pm 0,11$ балла; $p=0,014$), чем с утренним, при этом число ошибок в корректурной пробе у них было несколько выше ($p=0,09$). В тесте Мюнстерберга девушки вечернего ХТ допускали больше ошибок ($11,6 \pm 1,9$ против $7,2 \pm 0,9$; $p=0,028$ у утреннего ХТ), а свое здоровье и его динамику за время обучения они оценили более низкими баллами.

Уровень успеваемости у юношей выраженного вечернего ХТ, как и у девушек, также был ниже ($4,34 \pm 0,19$ и $3,92 \pm 0,05$; $p=0,036$). У них была хуже зрительная память ($5,2 \pm 1,1$ и $10,1 \pm 1,5$ образов; $p=0,01$), наблюдалась тенденция к увеличению числа ошибок в тесте Мюнстерберга. Только в этой группе у юношей вечернего ХТ был больше индекс массы тела ($26,4 \pm 1,4$ и $23,3 \pm 0,8$ кг/м²; $p=0,046$), однако систолическое АД было несколько ниже, чем у лиц утреннего ХТ.

Таким образом, во всех изученных группах студентов 4 и 6 курсов наблюдается определенное влияние циркадианного ХТ на вегетативный тонус и когнитивные функции, а у студентов 6 курса – и на средний балл успеваемости.

Заключение. Студентки выраженного утреннего ХТ двух 4 курсов Медицинского института при обследовании в утренние часы характеризовались относительным повышением симпатического тонуса вегетативной нервной системы, а юноши 4 и 6 курса – его относительным снижением. Студенты утреннего ХТ, независимо от пола, при психофизиологическим тестировании в утренние часы показали лучшие показатели, характеризующие когнитивные функции, чем лица вечернего ХТ. Средний балл успеваемости за 6 лет у студентов обоего пола утреннего ХТ был выше, чем вечернего. Противоположно направленные гендерные различия в показателях АД у студентов «крайних» ХТ двух последовательных 4 курсов могут быть обусловлены влиянием ряда дополнительных факторов, требующих дальнейших исследований.

Литература

1. Beşoluk S. Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students /S. Beşoluk, I. Onder, I. Deveci // Chronobiol Int. -2011.- Vol.28, N2.-P.118-125.

2. Correa A. Economic decision-making in morning/evening-type people as a function of time of day / A Correa, N. Ruiz-Herrera, M. Ruz [et al.] // *Chronobiol Int.*- 2017.- Vol.34, N2.- P.139-147.
3. Enright T. Chronotype, class times, and academic achievement of university students / T. Enright, R. Refinetti // *Chronobiol Int.*- 2017.- Vol.34, N4.-P.445-450.
4. Evans MDR. Identifying the Best Times for Cognitive Functioning Using New Methods: Matching University Times to Undergraduate Chronotypes / MDR Evans, P. Kelley, J. Kelley // *Front Hum Neurosci.* - 2017. - Apr 19;11:188 (doi: 10.3389/fnhum.2017.00188).
5. Fabbian F. Chronotype, gender and general health / F. Fabbian, B. Zucchi, A. De Giorgi [et al.] // *Chronobiol Int.*- 2016.-Vol.33, N.7 - P.863-882.
6. Rahafar A. The role of chronotype, gender, test anxiety, and conscientiousness in academic achievement of high school students / A. Rahafar, M. Maghsudloo, S. Farhangnia, C. Vollmer, C. Randler // *Chronobiol Int.* - 2016.-Vol.33, N1.- P.1-9.
7. Roeser K. Of larks and hearts - morningness/eveningness, heart rate variability and cardiovascular stress response at different times of day / K. Roeser, F. Obergfell, A. Meule, C. Vögele, A. A. Schlarb, A. Kübler // *Physiol Behav.*- 2012.- Vol.106, N2.- P.151-157.

Сведения об авторах. **Юлия Львовна Веневцева** – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула; доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ; e-mail: ulvenevtseva@rambler.ru; **Александр Христофорович Мельников** – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула; заведующий отделом функциональной диагностики Клинико-диагностического центра Тульской областной клинической больницы, доктор медицинских наук; e-mail helior12@yandex.ru; **Алина Владимировна Федотова** – студентка 4 курса Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула; e-mail princessafiona010796@gmail.com.

УДК 612.1+612.6

**ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОРИТМОЛОГИЧЕСКОГО И
ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ЖЕНЩИН С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

В.А. Гадиева

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение
Северо-Осетинская Государственная Медицинская Академия, Россия

Институт биомедицинских исследований - Филиал Федерального
Государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного
центра «Владикавказский научный центр РАН», Россия

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины в
постменопаузе, климактерический синдром, десинхронозы.

Аннотация. Целью данной работы было проанализировать
распространенность климактерического синдрома (КС) у лиц с различными
десинхронозами и выявить возможную взаимосвязь между нарушениями
временной организации физиологических функций и наличием КС.
Оказалось, что у больных с физиологическим десинхронозом КС легкой и
средней степени тяжести встречается у 37 больных АГ, а в контрольной
группе – у 4 здоровых женщин; среди пациенток с патологическим
десинхронозом – у 5 из группы контроля и у 23 женщин с
постменопаузальной АГ. Среди больных существенно больше доля лиц со II
и III уровнями здоровья, с проявлениями десинхроноза: физиологического и
патологического, а доля лиц с успешной адаптацией (I уровень здоровья)
снижена вдвое.

**INTERRELATION OF BIORTIMMOLOGICAL AND
PSYCHOSOMATIC CONDITION IN WOMEN WITH ARTERIAL
HYPERTENSION IN POSTMANOPAUSE**

V. A. Gadieva

Federal State Budgetary Educational Institution Of The North-Ossetian State
Medical Academy, Russia
Institute of biomedical research-Branch of the Federal state budgetary institution of
science of the Federal scientific center «Vladikavkaz scientific center of RAS»,
Russia

Key words: arterial hypertension, postmenopausal women, climacteric
syndrome, desynchronosis.

Annotation. The purpose this paper was to analyze the prevalence of climacteric syndrome (CS) in individuals with different desynchronosis and to identify a possible relationship between violations of the temporal organization of physiological functions and the presence of CS. It was found that in patients with physiological desynchronosis of mild and moderate severity CS occurs in 37 patients with hypertension, and in the control group – in 4 healthy women; among patients with pathological desynchronosis – in 5 of the control group and in 23 women with postmenopausal hypertension. Among patients, the proportion of persons with II and III levels of health, with manifestations of desynchronosis: physiological and pathological, and the proportion of persons with successful adaptation (I level of health) is reduced by half.

Введение. Для оценки интегративной картины состояния физиологических систем, их регуляторных механизмов нами апробирован биоритмологический метод, который позволил выявить особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы, адекватность ее адаптивных перестроек в период менопаузы и установить индивидуальные особенности временной организации физиологических функций [1]. Качество жизни женщин является системной характеристикой, зависящей не только от клинических, социальных, психологических, но и других факторов [2]. Поэтому, анализируя сложную возрастную перестройку у женщин в климактерическом периоде необходимо брать во внимание психоэмоциональную и когнитивную составляющие, так как, наличие тревожно-депрессивного состояния повышает риск развития ССЗ и их осложнений [3].

Цель исследования: проанализировать распространенность климактерического синдрома (КС) у лиц с различными десинхронозами и выявить возможную взаимосвязь между нарушениями временной организации физиологических функций и наличием КС.

Методы и организация исследований. Комплексное обследование включающее общеклинические, лабораторные, функционально-диагностические, хрономедицинские и дополнительные методы исследования было проведено у 112 женщин в постменопаузе, из них 28 женщин с нормальными показателями АД (I контрольная группа), и 84 женщины больные АГ I-II степени (основная группа). Психодиагностическое тестирование включало тесты Люшера, Спилбергера, САН. Тест Люшера основан на предположении о том, что выбор цвета отражает направленность испытуемого на определенную деятельность, настроение, функциональное

состояние и наиболее устойчивые черты личности. Шкала самооценки (Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина) является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Тест «САН» - самочувствие, активность, настроение (Доскин В.А., Лаврентьева Н.А.) основан на принципе отдельной количественной оценки обследуемым своего самочувствия, активности и настроения путем соотнесения своего субъективного состояния на данный момент времени с полярными вербальными характеристиками по трем указанным категориям. Проведение теста заключается в заполнении бланка с 9 парами слов противоположного понятия, отражающих различные особенности субъективного состояния человека: 3 пары слов характеризуют самочувствие, 3 пары – активность и 3 пары – настроение (+,-). Между парами слов проставлены цифры - оценочные баллы +3+2+1-0-1-2-3, которые должен отмечать обследуемый соответственно своему состоянию на момент исследования. Бланк заполняется испытуемым в начале и в конце исследования. При анализе результатов мы использовали не только величины оценки самочувствия, активности и настроения, но и соотношения между ними.

Результаты исследований и их обсуждение. Женщины контрольной и основной группы были сопоставимы по возрасту и длительности постменопаузы: в первой (28 женщин с нормальным значением АД) средний возраст составил $56,6 \pm 0,9$ года (от 50 до 62 лет), 16 из них - в периоде ранней (от 1 до 4 лет) и 12 женщин – в поздней постменопаузе (свыше 4 лет), а в основной группе (84 женщины с АГ) средний возраст - $57,3 \pm 0,47$ года (от 48 до 63 лет), 49 – в периоде ранней и 35 – в периоде поздней постменопаузы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика женщин контрольной группы и больных АГ в постменопаузе

Показатели	Контрольная группа (n=28)	Основная группа (n=84)
Возраст, годы	$56,6 \pm 0,9$	$57,3 \pm 0,47$
Длительность постменопаузы, годы	$4,78 \pm 0,42$	$4,79 \pm 0,26$
Ранняя/ поздняя постменопауза, чел.	16/12	49/35

Уровни повышения АД в основной группе в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного общества по гипертензии 1999 года представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных АГ по уровню АД и продолжительности постменопаузы

Уровень АД	Ранняя постменопауза (п=49)		Поздняя постменопауза (п=35)	
	Абс.	%	абс	%
САД140-159 ДАД90-99	18	36,7	16	45,7
САД160-179 ДАД100-109	31	63,3	19	54,3

Таким образом, АГ I ст. встречалась у 18 женщин в ранней постменопаузе и у 16 женщин в поздней постменопаузе, АГ II ст. - у 50 женщин (16 и 19, соответственно).

Таблица 3

Основные жалобы больных АГ женщин в постменопаузе

Основные жалобы	Кол-во	%
головная боль и /или тяжесть в голове	69	82,1
головокружение	26	30,9
мелькание «мушек» перед глазами	12	14,2
кардиалгии	35	41,1
сердцебиение	48	57,1
чувство нехватки воздуха при подъеме АД	36	42,5

Как видно из таблицы 3, у обследованных больных преобладали жалобы на головную боль, сердцебиение, чувство нехватки воздуха при подъеме АД и кардиалгии. В исследование не включали больных с симптоматическими артериальными гипертензиями; стенокардией напряжения II – IV функционального класса и нестабильной стенокардией;

инфарктом миокарда; сердечной недостаточностью III – IV ст.; бронхиальной астмой и легочным сердцем; пациентов с гемодинамически значимыми нарушениями ритма. Перед началом исследования пациенток осматривал врач-гинеколог. Уточняли характер менопаузы, дату ее наступления. Наличие или отсутствие климактерического синдрома у женщин, а также тяжесть его течения оценивались по результатам определения ММИ по шкалам нейровегетативных, психо-эмоциональных и обменно-эндокринных расстройств (табл. 4). Климактерический синдром слабой степени выраженности диагностирован у 36 больных (42, 8%) и 9 здоровых (31%), умеренной степени - у 24 больных АГ (28,5%).

Таблица 4

Характеристика климактерических расстройств по шкалам ММИ

Синдромы	Степень выраженности, баллы	
	слабая	умеренная
Нейровегетативный	12,5±0,8	16±0,5
Психоэмоциональный	10±0,03	18±0,08
Обменно-эндокринный	4,5±0,04	6±0,02
ММИ	26,5±0,2	40±0,5

28 женщин с АГ имели нормальную массу тела (ИМТ 18,5–24,9). Избыточная масса тела и ожирение I ст. встречались у 56 больных. За 14 дней до включения в исследование больные не принимали гипотензивные препараты. Тестирование по анкете Эстберга выявило, что в обеих группах обследуемых больше лиц с утренним хронотипом – 40 пациенток основной группы (47,6%) и 11 женщин контрольной группы (39,2%) соответственно. Индифферентный (независимый) хронотип определялся у 26 больных (31%) и 9 здоровых женщин (32,1%). К лицам с вечерним хронотипом по результатам тестирования были отнесены 18 больных (21,4%) и 8 здоровых женщин (28,5%). Клиническими признаками АГ у женщин с КС были преимущественно нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства. Головную боль, головокружение определяли у 83,3% пациенток, расстройства сна – у 80%, кардиалгию, сердцебиение – у 73,3%, “приливы” – у 56,6%. В структуре психоэмоционального комплекса преобладали раздражительность, повышенная утомляемость – у 80% пациенток, плаксивость, нарушение концентрации внимания – у 60%, снижение памяти – у 40%. Из обменно-эндокринных нарушений чаще наблюдали склонность к увеличению массы тела – у 40%, боль в суставах – у 20%.

Модифицированный менопаузальный индекс составил $37,8 \pm 0,5$. Уровень цейтнотности (нехватки времени) определяли с помощью теста «Индивидуальная минута» (ИМ). Чем меньше оказывалась продолжительность теста, тем выраженнее считался уровень цейтнотности. Средний балл по шкале ИМ составил в среднем $45 \pm 3,5$ сек. Показатель личностной тревожности, характеризующей устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги, составил $26 \pm 2,8$ ед. У больных с очень высокой личностной тревожностью наблюдались эмоциональные и невротические срывы. Показатель реактивной тревожности составил $20 \pm 1,7$ ед. Больные с очень высокой реактивной тревожностью отмечали напряжение, беспокойство, нервозность, нарушение внимания, иногда нарушение тонкой координации. Анализируя связь психоэмоциональных нарушений с длительностью постменопаузы, было отмечено, что между длительностью постменопаузы и показателем личностной тревожности выявляется прямая зависимость ($r=0,57, p<0,05$), в то время как с показателем реактивной тревожности – обратная ($r=0,57, p<0,05$). Результаты корреляционного анализа показали наличие прямой сильной связи между значениями САД и показателем личностной тревожности ($r=0,99, p<0,05$), САД и выраженностью депрессии ($r=0,98, p<0,05$). Тестирование по шкале «САН» - самочувствие, активность и настроение демонстрировало низкие показатели самочувствия и настроения ($3,8 \pm 0,19$; $4,11 \pm 0,26$), физическая активность составила $4,04 \pm 0,23$ балла, что полностью коррелировало с жалобами самих больных. Установлено, что при нарастании ощущения усталости возрастает разница между оценками самочувствия и настроения, активности и настроения. Последнее характерно и для больных АГ. При анализе данных теста Люшера у больных АГ все варианты цветовых выборов были условно разделены на типичные и нетипичные профили реагирования. Первые встретились у 56% пациентов. Конечная, отвергаемая часть цветового ряда при типичном профиле реагирования не отличилась от нормы и состояла из черного, серого и коричневого цветов. Это указывает на то, что закономерности нормативности выбора ахроматических цветов по Люшеру, проецирующие отвержение депрессии и неучастия, у больных АГ не отличались от общепопуляционных. Типичные профили реагирования отражают неустойчивую, недостаточную адаптацию либо адаптивность на грани срыва, близкую к дезадаптации, сниженный контроль над эмоциональной сферой, повышенную чувствительность к средовым

воздействиям. В то же время сохраняется активность позиции личности, отсутствуют фрустрация ведущих потребностей, депрессия и неучастие. Имеет место нормальный тип реагирования. Нетипичные типы реагирования отмечены у 44% больных АГ с большим разнообразием цветовых рядов. Наблюдалось перемещение основных цветов в конечную часть цветового ряда – свидетельство того, что, в отличие от общепопуляционных норм, у данных больных имели место депрессия и неучастие. О высокой степени дезадаптации, негативизма, фрустрации ведущих потребностей говорит изменение начальной части ряда из-за перемещения ахроматических дополнительных цветов. Такие больные склонны к уменьшению своей вины, конфликтам, уходу от решения проблем. Все это говорит о патологическом типе реагирования на препятствие.

При сравнительной оценке показателей личностной тревожности, субъективного восприятия времени, выраженности депрессии после лечения было отмечено достоверное снижение указанных показателей во 2 группе по сравнению с данными в 1 группе, что сопровождалось клиническим улучшением состояния больных. Биоритмологические исследования позволили разделить всех обследуемых на 3 группы в зависимости от качества здоровья: в 1-ю группу вошли 26 (30%) больных и 16 (57%) практически здоровых женщин (контрольная группа) в постменопаузе с гармоничной временной организацией физиологических функций, без проявлений климактерического синдрома. Во 2-ю группу вошли 36 (43%) больных и 7 (25%) практически здоровых женщин контрольной группы с проявлениями физиологического десинхроноза. Практически у всех женщин этой группы отмечались признаки КС легкой степени. 3-ю группу (23 (27%) больных и 5 (18%) женщин контрольной группы) составили пациентки с грубыми нарушениями в хроноструктуре интегральных ритмов и признаками КС умеренной степени. Для выявления возможной взаимосвязи между нарушениями временной организации физиологических функций и наличием КС нами проведен корреляционный анализ. Установлена прямая связь между наличием климактерического синдрома и нарушениями временной организации в виде физиологического или патологического десинхронозов ($r=0,32$, $p<0,05$). Также была проанализирована распространенность климактерического синдрома (КС) у лиц с различными десинхронозами. Оказалось, что у больных с физиологическим десинхронозом КС легкой и средней степени тяжести встречается у 37 больных АГ, а в контрольной группе – у 4 здоровых женщин; среди пациенток с патологическим

десинхронозом – у 5 из группы контроля и у 23 женщин с постменопаузальной АГ.

Таким образом, среди больных существенно больше доля лиц со II и III уровнями здоровья, с проявлениями десинхроноза: физиологического и патологического, а доля лиц с успешной адаптацией (I уровень здоровья) снижена вдвое. У значительного числа обследованных женщин в постменопаузе с АГ отмечаются выраженный дисбаланс биоритмов, что говорит о нарушении адаптационных способностей их организма.

Литературы

1. Гадиева В.А. Постменопаузальная артериальная гипертензия: хронотерапия моэксиприлом / В.А. Гадиева, Л.Г. Хетагурова, Т.М. Гатагонова // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2010. - 11(18). - С.17-21.
2. Гадиева В.А. Особенности временной организации основных показателей физиологических функций у больных постменопаузальной артериальной гипертензией / В.А. Гадиева, Л.Г. Хетагурова, З.А. Такоева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. -2012. -Т.14,№4. - С. 424.
3. Мазо Г.Э. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. / Г.Э. Мазо, М.А. Ганзенко. - 2016. - № 06. - С.30-36.

References

1. Gadieva V.A. Postmenopausal hypertension: chronotherapy with moeksiprill / Gadieva V. A., Khetagurova L. G., T. M. Gataganova // Vladikavkaz biomedical journal. - 2010. - 11(18). - P. 17-21.
2. Gadieva V.A. Features of the temporal organization of the main indicators of physiological functions in patients with postmenopausal hypertension / V.A. Gadieva, L.G. Khetagurova, Z. A. Tacaoeva // Journal of scientific articles Health and education in the XXI century. - 2012. - Vol.14. - № 4. - P. 424.
3. Mazo G. E. Depression in women during menopausal transition / G.E. Mazo, M. A. Ganzenko // Psychiatry and psychopharmacotherapy. P. B. Gannushkina. - 2016. - №06. – P. 30-36.

Сведения об авторах. **Виктория Александровна Гадиева** - к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ СОГМА, научный сотрудник отдела хронопатологии и рекреации здоровья Института биомедицинских исследований - филиала Федерального Государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр РАН».

УДК 612+796

ГИПЕРКАПНИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЦИКЛИЧЕСКУЮ ДИНАМИКУ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОК

Е.П. Горбанева, Н.Н. Сентябрев
ФГБОУ ВО «Волгоградская государственная академия физической культуры», Россия, Волгоград

Ключевые слова: спортсменки, менструальный цикл, функциональное состояние, индивидуальные реакции, дыхательный тренажер.

Аннотация. У спортсменок, занимающихся фитнес-аэробикой, изучены индивидуальные особенности изменения функционального состояния (ФС) во время овариально-менструального цикла. ФС характеризовали с помощью показателей состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) по данным кардиоритмографии и дыхания. Регистрацию кардиоритмограммы осуществляли с помощью мобильного комплекса «Clue medical» (Австрия), параметров дыхания с помощью комплекса «Диамант» (Россия). Выявлены направления изменений ЧСС, АД и соотношения отделов автономной нервной системы. Во второй части исследования оценивали возможность воздействия на эти показатели с помощью дыхательного тренажера «Самоздрав». Его применение привело к повышению возможностей системы дыхания и росту гипоксической устойчивости. В результате снизились нежелательные изменения состояния регуляторного аппарата ССС.

HYPERCAPNIC STIMULATION AND ITS EFFECT ON THE CYCLICAL DYNAMICS OF THE FUNCTIONAL STATE

E.P. Gorbaneva, N.N. Sentyabrev
Volgograd State Academy of Physical Education, Russia, Volgograd

Key words: female athletes, menstrual cycle, functional state, individual reactions, breathing simulator.

Annotation. Female athletes engaged in fitness aerobics, studied the individual characteristics of the change in the functional state (FS) during the ovarian-menstrual cycle. FS were characterized by cardiovascular system (CS) status indicators according to cardiothorhography and respiration data. Registration of the cardiorythmogram was performed with the help of the mobile complex "Clue Medical" (Austria), breathing parameters with the help of the "Diamant" complex (Russia). The directions of changes in heart rate, blood pressure and the ratio of autonomic nervous system departments are revealed. In

the second part of the study, the possibility of influencing these parameters with the help of the respiratory simulator "Samozdrav" was evaluated. Its application has led to an increase in the capacity of the respiratory system and the growth of hypoxic resistance. As a result, undesirable changes in the state of the CS regulator were reduced.

Введение. Среди многих ритмов, определяющих спортивную работоспособность и результативность спортивной деятельности, одно из ведущих мест по своей значимости занимает овариально-менструальный цикл (ОМЦ). Есть много исследований указывающих на необходимость учета индивидуальных особенностей спортсменок, определяемых ОМЦ [2, 4]. В ряде работ подчеркивается связь циклических изменений функциональных состояний от динамики женских гормонов в разные фазы ОМЦ [3, 5]. Отмечают, что подавление функции женских половых желез, связанное с особенностями целей тренировочного процесса, может негативно сказываться на спортивной работоспособности [6]. Эти данные определяют необходимость применения новых методов воздействия на функциональное состояние женского организма. Они должны исключать возможность негативных влияний, обладая достаточно выраженным действием на функциональное состояние, создавая предпосылки роста спортивной результативности. Отмечается, что таким воздействием обладают дыхательные тренажеры [1]. Все это обусловило задачи настоящего исследования: оценить индивидуальный характер динамики состояния систем организма, обеспечивающих возможности спортсменок.

Методы и организация исследований. В первой части исследования были изучены особенности циклической динамики ССС у группы квалифицированных спортсменок, занимавшихся фитнес-аэробикой ($n = 6$). Во второй части исследованы эффекты применения тренажера «Самоздрав» в качестве дополнительного средства функциональной подготовки спортсменки художественной гимнастики.

Состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) осуществляли с помощью мобильного комплекса анализа сердечного ритма «Clue medical». Анализировали показатели сердечного ритма (RR - средний кардиоинтервал и HR - сердечный ритм, ЧСС) а также ряд производных величин, характеризующих активность симпатического и парасимпатического отделов и их баланса (LF/HF). Регистрация параметров дыхания осуществлялась методом спирометрии с помощью комплекса «Диамант».

Результаты исследования и их обсуждение. У обследованных спортсменок изменения ЧСС за время ОМЦ были весьма индивидуальны (рис.1). Так, у большинства обследованных происходило небольшое понижение ЧСС на 4 день менструальной фазы. Но на 5 день показатель вырос у четырех спортсменок, у двоих изменений не произошло. В постменструальной фазе ЧСС снижался на 6 и 7 дни. Но у троих спортсменок на 8 день отмечено ее увеличение, у двух обследованных изменений не произошло, у одной из спортсменок снижение. Таким различающимся изменениям соответствовала значительная индивидуальность динамики тонуса отделов автономной нервной системы (рис. 2).

В менструальной фазе показатель (LF/HF) не имел значительных изменений. К концу фазы наблюдалось снижение показателя вегетативного баланса, что свидетельствовало о смещении тонуса автономной нервной системы в сторону ваготонии и уменьшения централизации управления сердечным ритмом (6, 7 дни). На протяжении постменструальной фазы у всех спортсменок была видна тенденция к повышению показателя, которая продлилась и на протяжении овуляторной фазы.

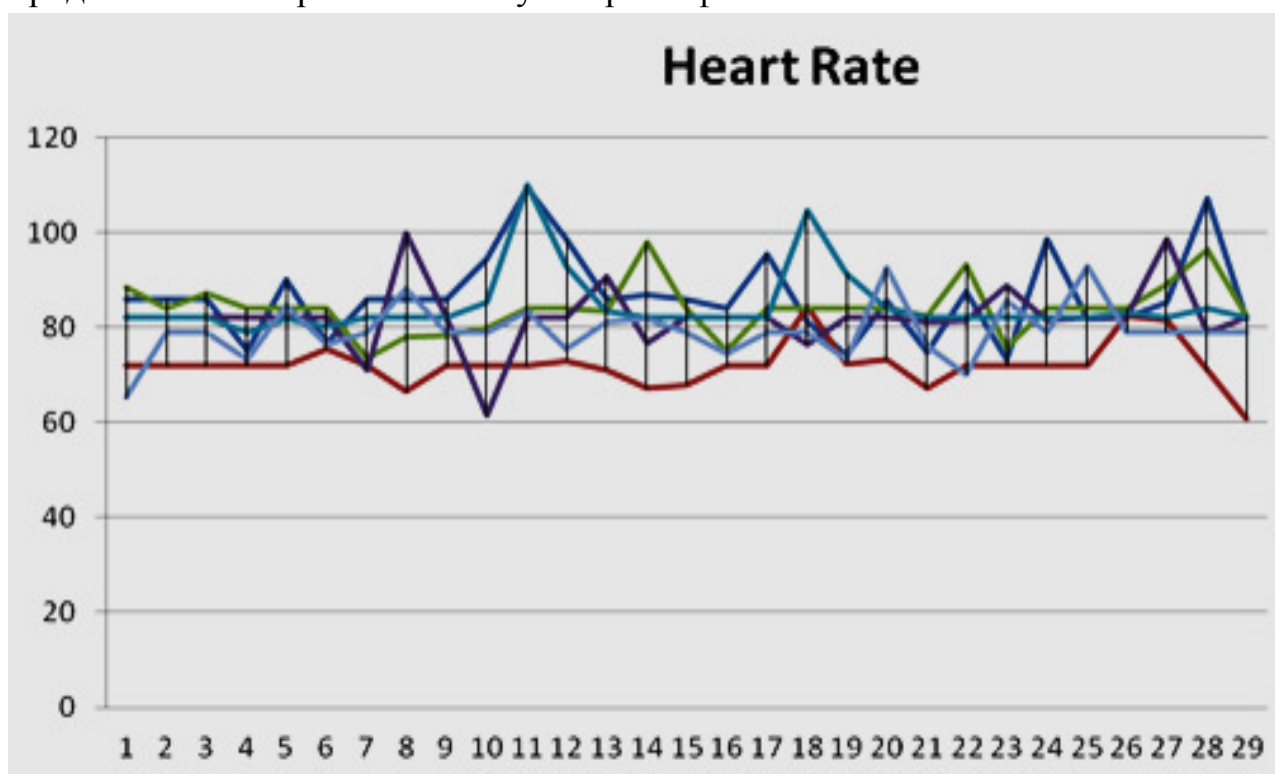


Рис.1. Динамика частоты сердечных сокращений в течение одного ОМЦ

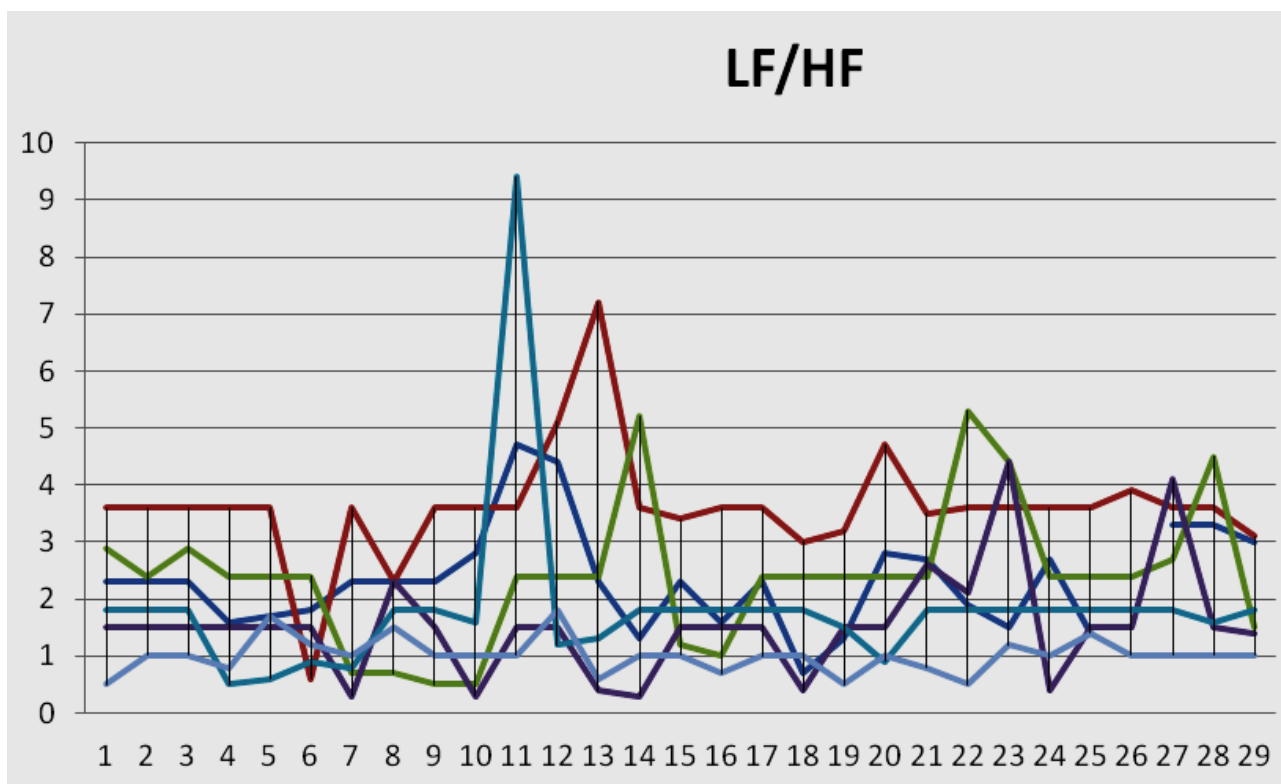


Рис.2. Динамика изменения тонуса симпатического отдела нервной системы

Затем в поствульторной фазе соотношение симпатических и парасимпатических влияний не претерпело значительных изменений. Повышение происходило к концу фазы (22-24 дни).

Далее была проведена комплексная оценка результатов применения тренажера «Самоздрав». За время использования улучшился ряд показателей системы дыхания (табл.1).

Таблица 1

Динамика показателей внешнего дыхания до и после применения функциональной тренировки с помощью тренажера «Самоздрав»

Показатели	В начале исследования	В конец исследования	%
ФЖЕЛ, л	3,07	3,11	1,3
ОФВ1, л/с	2,75	3,11	13,1
МОС25, л/с	4,91	5,8	18,1
МОС50, л/с	4,46	5,34	19,7
МОС75, л/с	2,46	3,07	24,8
СОС, л/с	3,98	4,83	21,4
ЧД, дых.цик./мин	10,16	5,8	-42,9
МОД, л/мин	4,1	3,1	-24,4

Частота дыхания уменьшилась почти в два раза (на 42,9%), минутный объём дыхания стал меньше на 24,4%, что свидетельствует о повышении эффективности и экономичности дыхательной функции. Увеличился показатель ФЖЕЛ на 1,3 %. Наблюдалось повышение таких показателей, как объём форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1), мгновенная объёмная скорость после выдоха 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (МОС25/50/75), средняя объёмная скорость выдоха (СОС). Данная динамика показателей свидетельствует об улучшении вентиляционных возможностей легких, что повышает аэробную функцию легких. Одновременно выросла гипоксическая устойчивость, т.к. отмечен рост переносимой гиперкапнии на фоне снижения вентиляторной активности дыхания. Время заполнения тестовой емкости увеличилось на 56 секунд (табл.2).

Таблица 2

Динамика показателей дыхательной функции

Показатели	В начале исследования	В конце исследования
МОД	4,1	3,1
Кол-во CO ₂	5,4	6
Время заполнения	3 мин. 14 сек.	4 мин. 10 сек.

Параллельно с исследованием влияния тренажера «Самоздрав» на дыхательную систему наблюдали за изменением показателей ССС. Во время овуляторной фазы на 13 день повышалось АДс и АДпульс, на 14 день снижаются показатели АДс, АДд и ЧСС. На 22 день (постовуляторная фаза) повышается АДс и ЧСС. В последний 28 день цикла (предменструальная фаза) АДс и АДд росли. Во время менструальной фазы выделяются 2 и 7 дни: на 2 день АДс и АДд понизились, а АДпульс выросло, на 7 день показатели АДс, АДд и АДпульс уменьшились, ЧСС выросла. Из 28 дневного цикла всего 4 дня (1, 14, 15, 21 дни ОМЦ) преобладала парасимпатическая составляющая и автономный контур регуляции сердечной деятельности. Во 2, 3, 9, 11, 18 дни отмечено вегетативное равновесие. В остальные дни ОМЦ наблюдалась централизация управления ССС с преобладанием симпатических влияний от умеренных до выраженных. После использования тренажера «Самоздрав» произошли

существенные изменения. Это выразилось в преимущественной активации автономного контура регуляции сердечной деятельностью на протяжении овариально-менструального цикла. Функциональное состояние характеризовалось высокой автономией и вариабельностью сердечного ритма в следующие дни ОМЦ (1, 10, 13, 19, 20, 27). Даже при повышении активности центрального контура управления и симпатических влияний (2, 3, 7, 8, 9 и 24 дни ОМЦ) мобилизация функциональных резервов была выражена в меньшей степени. Это позволяет говорить об улучшении функционального состояния.

Заключение. Таким образом, применение тренажера-капникатора в течение ОМЦ позволило оптимизировать функциональное состояние организма и уменьшить отрицательные фазовые влияния на состояние регуляторных механизмов. Это создает более благоприятные условия для реализации целей тренировочного процесса.

Литература

1. Волков Н.И. Проблемы эргогенных средств и методов тренировки в теории и практике спорта высших достижений / Н.И. Волков, Ю.А. Войтенко, Р.В. Тамбовцева, Б.А. Дышко // Теория и практика физической культуры: Тренер: журнал в журнале. - 2013. -№ 8. -С. 68-72.
2. Михалюк Е.Л. Влияние идентичности тренировочных нагрузок на функциональное состояние и спортивные результаты спортсменов обоего пола (обзор литературы) // Здоровье для всех. 2015. № 1. С. 38-44.
3. Радыш И.В. Хроноструктура циркадианных ритмов сердечно-сосудистой системы у женщин / И.В. Радыш, А.А. Марьяноевский, Т.В. Коротеева, А.М. Ходорович, Ю.П. Старшинов // Технологии живых систем. 2006. - Т. 3, № 5. - С. 57-65.
4. Julian R. The effects of menstrual cycle phase on physical performance in female soccer players. / R. Julian, A. Hecksteden, H. Fullagar, T. Meyer // PLoS ONE. – 2017. -12(3): e0173951.
5. Sims S.T. Myths and Methodologies: Reducing scientific design ambiguity in studies comparing sexes and/or menstrual cycle phases / S.T. Sims, A.K. Heather // Exp Physiol. 2018 Jul 27. doi: 10.1113/EP086797.
6. Vanheest J.L. Ovarian suppression impairs sport performance in junior elite female swimmers / J.L. Vanheest, C.D. Rodgers, C.E. Mahoney, De Souza M.J. Ovarian // Med Sci Sports Exerc. 2014 Jan;46(1):156-66.

References

1. Volkov N.I. Problems of ergogenic means and methods of training in the theory and practice of sport of higher achievements / N.I. Volkov, Yu.A. Voitenko, R.V. Tambovtseva, B.A. Dyshko // Theory and practice of physical culture: Coach: magazine in the journal. -2013. -No 8.-С. 68-72.
2. Mikhalyuk E.L. Influence of the identity of training loads on the functional state and athletic performance of athletes of both sexes (literature review) // Health for All. 2015. No. 1. P. 38-44.
3. Radysh I.V. Chronostructure of circadian rhythms of the cardiovascular system in women / I.V. Radysh, A.A. Marianosky, T.B. Koroteeva, A.M. Khodorovich, Yu.P. Starshinov // Technologies of living systems. 2006. Т. 3. № 5. - P. 57-65.
4. Julian R. The effects of menstrual cycle phase on physical performance in female soccer players. / R. Julian, A. Hecksteden, H. Fullagar, T. Meyer // PLoS ONE. – 2017. -12(3): e0173951.
5. Sims S.T. Myths and Methodologies: Reducing scientific design ambiguity in studies comparing sexes and/or menstrual cycle phases / S.T. Sims, A.K. Heather // Exp Physiol. 2018 Jul 27. doi: 10.1113/EP086797.
6. Vanheest J.L. Ovarian suppression impairs sport performance in junior elite female swimmers / J.L. Vanheest, C.D. Rodgers, C.E. Mahoney, De Souza M.J. Ovarian // Med Sci Sports Exerc. 2014 Jan;46(1):156-66.

Сведения об авторах. **Елена Петровна Горбанева** - заведующая кафедрой анатомии и физиологии ФГБОУ ВО Волгоградская государственная академия физической культуры, д.м.н., доцент; **Николай Николаевич Сентябрев** – профессор кафедры анатомии и физиологии ФГБОУ ВО Волгоградская государственная академия физической культуры, д.б.н., профессор, e-mail: nnsvglsp@rambler.ru

УДК 612.1+612.8

**ХРОНОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Ф.С. Датиева¹, Д.Т. Березова²

¹Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», РСО-Алания, Владикавказ

²ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава РФ, РСО-Алания, Владикавказ

Ключевые слова: временная организация физиологических функций, биоритмы, генетический полиморфизм, тромbogenный риск, система гемостаза, артериальная гипертензия.

Аннотация. В статье представлены возможности определения прогностической значимости сочетания нарушений временной организации функций сердечно-сосудистой системы, особенностей генетического полиморфизма в патогенезе тромботических нарушений в сердечно-сосудистой системе. Проведен хроноанализ ритмов у 45 студентов-медиков и 20 пациентов с артериальной гипертензией, у лиц с высокими наследственными рисками выявили частоту мутантных аллелей, показаны возможные механизмы реализации десинхронозов в ситуации наличия факторов тромbogenного риска, обсуждены перспективы использования хрономедицинских методов в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**CHRONOMEDICAL TECHNOLOGIES IN PERSONALIZED
PREVENTION
OF CARDIOVASCULAR DISEASE**

F.S. Datieva¹, D.T. Berezova²

¹Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of Russian Academy of Science

RNO-Alania, Vladikavkaz,

²North Ossetian State Medical Academy, RNO-Alania, Vladikavkaz,

Key words: temporal organization of physiological functions, biorhythms, genetic polymorphism, thrombogenic risk, hemostasis system, arterial hypertension.

Annotation. The article presents the possibilities of determining the prognostic significance of the combination of temporal organization of cardiovascular system functions, the peculiarities of genetic polymorphism in the pathogenesis of thrombotic disorders in the cardiovascular system. Chronoanalysis of rhythms was conducted in 45 medical students and 20 patients with arterial hypertension; in persons with high hereditary risks, the frequency of mutant alleles was revealed, were shown the possible mechanisms for the implementation of desynchronoses in the presence of factors of thrombogenic risk, prospects for using chronomedical methods in the prevention of diseases of the cardiovascular system.

Введение. По данным ВОЗ, во всем мире прогнозируется рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), несмотря на достижения последних лет в области ранней диагностики и профилактики [4]. Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается как совокупность процессов, инициирующих процесс тромбообразования с катастрофическими последствиями, основными клиническими осложнениями которых остаются инфаркты и инсульты. В этиологии сердечно-сосудистой патологии присутствуют традиционные факторы риска, такие, как возраст, пол, наличие гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, курение [1]; в последние годы большое внимание уделяется молекулярно-генетическим факторам в оценке индивидуального (персонифицированного) риска развития тромбозов [5], с определением наличия «факторов риска тромбоза», статуса «врожденной или приобретенной тромбофилии», «высокого тромбогенного риска», а также вопросам взаимодействия генетических факторов с традиционными факторами риска.

С другой стороны, в результате совместных исследований гемостазиологов и биофизиков сформулирована пространственная теория свёртывания крови [7, 9], одним из постулатов которой является факт, что пространственный механизм формирования сгустка *in vivo* напрямую зависит от характера кровотока [6], и любые изменения макрогемодинамики, выходящие за пределы физиологических констант, будут провоцировать активацию коагуляции и менять параметры микрогемодинамики, участвуя в микро- и макротромбообразовании. Биофизики [6, 7, 9] считают, что, несмотря на возможности математического моделирования и анализа, существуют неучтенные составляющие, в основе которых, возможно, лежат колебательные процессы, связанные, по нашему мнению, с временной организацией физиологических функций.

Цель исследования. Определение возможных механизмов прогностической значимости нарушений временной организации функций сердечно-сосудистой системы, их сочетания с носительством аллельных вариантов генов предикторов тромбообразования, в патогенезе тромботических нарушений в сердечно-сосудистой системе.

Методы и организация исследования. В исследовании изучали временную организацию физиологических функций у здоровых добровольцев (студентов медиков Северо-Осетинской государственной медакадемии) в возрасте от 18 до 23 лет (n=95) и 30 человек старше 35 лет с первичной артериальной гипертензией (АГ) 2 степени, без осложнений в форме эпизодов артериального и венозного тромбоза. Все испытуемые были ознакомлены с протоколом исследований, от них было получено информированное согласие. Исследование было представлено двумя этапами, в рамках первого этапа исследований провели анкетирование кандидатов (Опросник А - анкета участника в соответствии с протоколом всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза...» (2010)) и Опросник Б (Петч Б. и соавт., 2006), при определении повышенного наследственного риска у респондентов обеих групп проводили изучали характер аллельного полиморфизма генов: ингибитора активатора пламиногена 1 типа (PAI-1, 4G/5G), протеина С (PROC, C(-1654)T), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3, Glu298Asp), гена F5 (Arg506Gln) (Лейден), гена рецептора к серотонину (HTRA2, A(-1438)G).

Первые 4 полиморфизма характеризуются наличием редких аллелей, носительство которых чаще ассоциировано с формированием осложнений со стороны ССС, гиперкоагуляционными нарушениями гемостаза. Последний полиморфизм характеризует индивидуальные адаптивные реакции мозга на воздействие стрессорного агента и ассоциирован со склонностью к депрессивным расстройствам, гипертензии и метаболическим расстройствам [8], которые, в свою очередь, тоже являются факторами риска СС патологии, но уже модифицируемыми.

Временную организацию физиологических функций исследовали методом ауто/ритмометрии (САД, ПАД, ДАД, ЧСС, температура), которую проводили в течение 2-х последовательных суток через каждые 4 часа (6.00; 10.00; 14.00; 16.00; 22.00), всем испытуемым определяли хронотип по анкете Эстберга.

Индивидуальные биоритмы изучали методом Э.М. Крищяна и соавт. в программе Rhythm (1984). Анализ данных анкетирования проводили с

помощью пакета SPSS 20.0. Сравнение относительных величин по данным генетического полиморфизма проводили с использованием online-калькулятора на сайте <http://medstatistic.ru> (отношение шансов, относительный риск, критерий χ^2 Пирсона).

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам анкетирования из студентов выделили группу с высокими наследственными рисками ($n=45$, $19,78 \pm 0,42$ лет), у них преобладал индифферентный хронотип, у 6,6% отмечены слабые утренний и вечерний хронотипы. Индивидуальный косинор-анализ биоритмов показал наличие десинхроноза в 59,5% случаев. У 11 студентов по результатам СМАД, был диагностирован декомпенсированный десинхроноз, отмечены нарушения суточного профиля (отсутствует достоверность аппроксимаций), кратковременные подъемы АД и признаки «мягкой» артериальной гипертензии жалобы на самочувствие отсутствуют, что свидетельствует о появлении дизрегуляторных приобретенных факторов риска в молодом возрасте у половины респондентов. Данные ПЦР-анализа выявили относительно высокий % частоты мутантных аллелей, в то же время по данным анкетирования отмечалась высокая частота встречаемости признаков недифференцированной патологии соединительной ткани среди респондентов (более 70% случаев из 95 человек).

Из 30 респондентов с первичной артериальной гипертензией по данным опросников выбрали 15 человек с высокими наследственными рисками (средний возраст $56,7 \pm 1,03$ года), в семьях 12% которых отмечались внезапные смерти близких в возрасте до 50 лет. Результаты индивидуального косинор-анализа показали наличие десинхроноза в 100% случаев, при этом если у студентов отмечалось снижение достоверных ритмов менее 50%, среди них снижена доля циркадианных, то при гипертензии количество достоверных ритмов оставалось выше и варьировало в рамках 70-80%%, однако вместо циркадианных ритмов отмечались достоверные ультрадианные ритмы с различными характеристиками периода, у некоторых пациентов преобладали высокоамплитудные ультрадианные биоритмы (систолического, диастолического и среднего АД).

Сравнительный анализ полиморфизма в блоке исследований и сравнение их с полученными ранее результатами исследований у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) на фоне артериальной гипертензии с диагностированными эпизодами нарушений мозгового кровообращения [3] показал интересные на наш взгляд зависимости. У 100% пациентов с ДЭ

диагностированы десинхронозы с выраженными нарушениями архитектоники биоритмов вплоть до отсутствия достоверных циркадианных ритмов по данным косинор-анализа, при этом сила связи с носительством фактора тромбогенного риска возрастает при наличии эпизодов с тромбозом, тогда как процент встречаемости мутантного аллеля даже ниже, чем в группе относительно здоровых лиц (табл. 1), особенно это выражено для генов eNOS3 и протеина С.

Таблица

Частота встречаемости аллелей в исследуемых группах

Аллель	Студенты (n=45)	Артериальная гипертензия (n=20)	Пациенты с ДЭ* (n=15)
Ген PAI-1			
аллель 4G (%)	65	65	52,5%
OR/S, CI		0,858/0,531 (0,303-2,43)	0,97/0,59 (0,306-3,096)
RR/S, CI		0,895/0,38 (0,425-1,886)	0,98/0,454 (0,402-2,384)
χ^2 (p)	-	0,084 (нд)	0,002 (нд)
V Крамера/ (сила связи)		0,033/ (несущественная)	0,006 (несущественная)
Ген eNOS			
аллель G(%)	70,5%	72,5%	20%
OR/S, CI		1,545/0,596 (0,48-4,95)	0,129/0,634 (0,037-0,446)
RR/S, CI		1,375/0,448 (0,572-3,306)	0,223/0,505 (0,083-0,6)
χ^2 (p)	-	0,537 (нд)	7,28 (p<0,01)
V Крамера/ (сила связи)		0,085 / (несущественная)	0,416 / (средняя)
Ген протеин С (2676)			
Аллель T	62,1%	59,22%	80%
OR/S, CI		2,071/0,539 (0,72-5,957)	5,524/0,706, (1,384-22,049)
RR/S, CI		1,582/0,389 (0,785-3,602)	3,879/0,596, (1,206-12,477)
χ^2 (p)	-	1,857 (нд)	6,666 (p<0,01)
V Крамера/ (сила связи)		0,163 / (слабая)	0,32 / (средняя)
Ген HTRA2			
Аллель G	53,2%	51,73%	64%
OR/S, CI		1,082/ 0,529 (0,384-3,057)	1,625/0,598 (0,503-5,249)
RR/S, CI		1,059/0,378 (0,505-3,271)	1,455/0,465, (0,585-3,619)
χ^2 (p)	-	0,023 (нд)	0,665 (нд)
V Крамера/ (сила связи)		0,018 / (несущественная)	0,101 / (слабая)
<p><i>Примечание:</i> 1-я группа – студенты с высокими рисками по анкетированию, 2-я группа – пациенты с артериальной гипертензией и высокими рисками по анкетированию, 3-я группа - пациенты с хронической ишемией мозга; OR/S – отношение шансов/стандартная ошибка ОШ, CI – 95% доверительный интервал, RR/S – относительные риск/ стандартная ошибка (к здоровым студентам).</p>			

Если говорить о студентах, то присутствует носительство т.н. немодифицируемых факторов риска – тромбогенных аллелей, если говорить о пациентах с диагнозом «артериальная гипертензия», то последняя выступает как дополнительный фактор риска, провоцирующий уже «состояние тромботической готовности», которая, при наличии дополнительных факторов риска будет приводить к осложнениям [2, 5].

Оба метаболита, оксид азота и белок протеин С, взаимодействуют непосредственно с эндотелием сосудов, первый участвует в регуляции тонуса сосудистой стенки, второй – важный участник пространственного каскада свертывания крови. Оба процесса непосредственно зависят от характера кровотока, который существенно уязвим при нарушениях регуляции, сопровождающих десинхронозы ССС. Возможно, возникновение хронических нарушений кровотока, связанной с десинхронизацией в регуляции сосудистого контура и сердечной деятельности, может приводить к реализации заложенных тромбогенных факторов риска, реализуя «состояние тромботической готовности» в статус «тромбофилии», которое и приводит к сосудистым катастрофам.

Момот А.П. [5] считает, что «реализация отмеченных генотипов в фенотипические (клинические) проявления зависит от дополнительных факторов риска, например дистресса», дизрегуляторным проявлением которого и является десинхроноз.

Заключение. Мы полагаем, что нарушения временной организации физиологических функций с формированием острых и хронических десинхронозов у лиц с врожденными и приобретенными тромбофилиями существенно повышают риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Коррекция биоритмологического статуса, ее плановый мониторинг, помогут отсрочить развитие целого ряда осложнений. Ранняя диагностика десинхронозов в ССС возможна с помощью имеющихся в арсенале современной хрономедицины инструментов, включая СМАД и холтеровское мониторирование, в сочетании с принципами персонифицированной медицины, опирающейся на изучение и лечение с учетом генетического полиморфизма индивидуума, имеет важное значение для профилактики социально значимых заболеваний.

Литература

1. Андреев Е.Ю. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни

- сердца / Е. Ю. Андреевко, Л. М. Самоходская, А. В. Балацкий, П. И. Макаревич, С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - 10(8). – С.32-39.
2. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П.Момот. - М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
3. Датиева Ф.С. Сезонный десинхрониз системы гемостаза и микроциркуляции при ДВС-синдроме и его коррекция (экспериментально-клиническое исследование) /Ф.С. Датиева: автореф. дисс. докт.мед.наук. - Москва,2017.-46 с.
4. Кардиоваскулярная профилактика (Национальные рекомендации ВНОК)// Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - 2011. - 10 (6). - 64 с.
5. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике /А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). -2015. – Т. 2, № 1. - С. 36-48.
6. Пантелеев М.А. Механизмы регуляции свертывания крови/ М.А. Пантелеев: дисс. докт. ф.-м. наук. Москва, 2010. – 83 с.
7. Папаян, Л.П. Современное представление о механизме регуляции свертывания крови / Л.П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2003. - №2 (14). –С. 7-11.
8. Haider I. Serotonin Receptor 2A (HTR2A) Gene Polymorphisms Are Associated with Blood Pressure, Central Adiposity, and the Metabolic Syndrome / I. Haider //Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2007. Vol. 5 (4). P.323-330.
9. Hoffman, M. Remodeling the Blood Coagulation Cascade / M. Hoffman // J. of Thrombosis and Thrombolysis. - 2003. – Vol.16(1/2). –P. 17–20.

References

1. Andreenko E.Yu. Prognostic significance of the carriage of allele variants of genes controlling the hemostasis system and their combination with traditional risk factors in the early development of coronary heart disease / E. YU. Andreenko, L. M. Samohodskaya, A. V. Balackij, P. I. Makarevich, S. A. Bojcov // Cardiovascular therapy and prevention. – 2011. - 10(8). – P.32-39.
2. Barkagan Z. S., Momot A. P. Diagnostics and controlled therapy of violations of a hemostasis. Moscow: N’udiamed, 2008.
3. Datieva F.S. Seasonal desynchronosis of the hemostasis system and microcirculation in DIC syndrome and its correction (experimental and clinical study) / F.S.Datieva: abstract thesis Doct. Med. Scien. - Moscow, 2017. - 46 p.

4. Cardiovascular prevention (National Recommendations RSC)// Supplement application 2 to the journal «Cardiovascular therapy and prevention». - 2011. - 10 (6). - 64 с.
5. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. Russian Journal of Children Hematology and Oncology. 2015;2(1):36-48.
6. Panteleev, M.A. Mechanisms of regulation of blood clotting / M.A. Panteleev: Thesis.... Doct. ph.-m. Scien. - Moscow, 2010. – 83 p.
7. Papayan L.P. Modern concept of the mechanism of regulation of blood clotting / L.P. Papayan // Thrombosis, hemostasis and rheology. - 2003. - №2 (14).–С.7-11.
8. Haider I. Serotonin Receptor 2A (HTR2A) Gene Polymorphisms Are Associated with Blood Pressure, Central Adiposity, and the Metabolic Syndrome / I. Haider //Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2007. Vol. 5 (4). P.323-330.
9. Hoffman, M. Remodeling the Blood Coagulation Cascade / M. Hoffman // J. of Thrombosis and Thrombolysis. - 2003. – Vol.16(1/2). –P. 17–20.

Сведения об авторах. **Фатима Сергеевна Датиева** - научный сотрудник отдела «Хронопатофизиология и рекреации здоровья населения» ИБМИ ВНЦ РАН (Россия, Владикавказ), кандидат медицинских наук, e-mail: faaroo@mail.ru; **Дзерасса Таймуразовна Березова** - ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ (Россия, Владикавказ), кандидат медицинских наук, e-mail: dzerassa.berezova@mail.ru

УДК 615.47-114:616-07-08

МЕТОДЫ И УСТРОЙСТВА ХРОНОДИАГНОСТИКИ И БИОУПРАВЛЯЕМОЙ ХРОНОФИЗИОТЕРАПИИ

С.Л. Загускин

Ключевые слова: хронодиагностика, биоритмы, датчики пульса и дыхания, физиотерапия, биоуправление, ритмы микроциркуляции крови, ритмы центрального кровотока.

Аннотация. В статье описаны методы и лечебно-диагностические устройства, позволяющие контролировать и прогнозировать функциональное состояние и динамику заболеваний пациента, диагностировать заболевания на ранней доклинической стадии. Они позволяют корректировать нарушения ритмов вегетативного статуса, нормализовать клеточный иммунитет, восстанавливать спектр ритмов микроциркуляции крови в области патологии. Увеличение интегральной целостности организма без побочных эффектов и передозировки обеспечивается за счет синхронизации

физиотерапевтических воздействий с ритмами центрального кровотока по сигналам с датчиков пульса и дыхания пациента.

METHODS AND DEVICES FOR CHRONODIAGNOSTIC AND BIOCONTROL CHRONOPHYSIOTHERAPY

S.L. Zaguskin

Key words: chronodiagnostic, biorhythms, breathing and heartbeat sensors, physical therapy, biofeedback, rhythms of blood microcirculation, rhythms of the central blood flow.

Annotation. In paper describes the methods and medical diagnostic devices that allow you to monitor and predict the functional status and dynamics of the diseases a patient to diagnose diseases in early preclinical stages. They allow you to correct violations of the rhythms of vegetative status, normalize cellular immunity, restore range of rhythms of blood microcirculation in the field of pathology. Increase the integral wholeness of the body without side effects and overdose is provided by sync physiotherapy impacts with the rhythms of the central blood flow signals from sensors pulse and breathing of the patient.

Введение. Переход к будущей преимущественно персонализированной профилактической медицине требует радикальных изменений [13]. Рост затрат населения и государства на лекарственные средства не меняет ситуацию. Эффективных лекарств без побочных эффектов и привыкания нет. Лечение часто сводится к устранению симптомов, т.е. лечению без излечения [5]. Существующие обычные методы и аппараты для физиотерапии в подавляющем большинстве случаев не могут заменить лекарства, потому что используемые параметры фиксированных (постоянных) частот воздействия, совершенно неадекватны варьирующим периодам биоритмов клеток, тканей и органов организма человека [10,12]. Определить объективно оптимальные параметры физиотерапии невозможно даже факторным дисперсионным анализом, если не контролируется исходное состояние чувствительности, фазы биоритмов. Никаких магических эффективных частот в организме и в клетке не существуют, так как все биоритмы – это нелинейные колебания с постоянно варьирующим периодом. Это варьирование связано с суперпозицией постоянно идущих переходных процессов, имеющих характер релаксации. Отсутствие автоматического учета исходного состояния, фаз ритмов кровенаполнения ткани, не позволяет прогнозировать и гарантировать нужную направленность избирательного усиления восстановительных процессов относительно деструктивных и гарантировать

лечебный эффект для всех пациентов [9,11,14]. Даже эмпирически найденные оптимальные параметры физиотерапии для одного пациента оказываются неадекватными, вызывающие передозировку, побочные негативные реакции или оказываются неэффективными для других пациентов и даже для того же пациента в другое время дня, месяца, сезона года.

Методы и организация исследования. В статье представлен обзор литературных данных и собственных разработок в области методов и устройства хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии.

Результаты исследований и их обсуждение. Выпускаемые в настоящее время в России и за рубежом серийные аппараты для физиотерапии разрабатывались инженерами без учета цитологических и физиологических механизмов действия физических факторов на живой организм, исходя из удобства схмотехнических решений, поэтому они не могут гарантировать и прогнозировать лечебный эффект для всех пациентов. Рекомендуемые в разных руководствах, например, плотности мощности лазерного воздействия при одних и тех заболеваниях, отличаются на порядки. Биосистемы потому и надежны, что способны ускользать от воздействий с постоянной частотой. Они нечувствительны к механическому одночастотному резонансу, даже к частоте, равной средней для биосистемы. Как показано нами в прямых экспериментах, биорезонанс основан на многочастотном параллельном резонансном захвате и соответствует инвариантному соотношению в иерархии периодов биоритмов целостной биосистемы [13]. Чтобы прогнозировать и гарантировать нужную направленность процессов в клетке – усиление энергетических и пластических процессов, биосинтеза, внутриклеточной регенерации, репарации и тканевой пролиферации, либо, наоборот, усиление деструктивных процессов в клетке относительно восстановительных, вплоть до индукции апоптоза, необходимо учитывать фазу ритма энергетического обеспечения ответных реакций клетки. Прямые доказательства зависимости направленности ответных реакций от фаз биоритмов энергетики, полученные нами в экспериментах на живой клетке, были подтверждены на тканевом и органном уровнях человека и животных [13]. Условием избирательного усиления биосинтетических процессов, как основы лечебного эффекта, оказалась синхронизация физического воздействия с фазами увеличения кровенаполнения ткани, т.е. с фазами ритмов вдоха и систолы сердца, когда открываются капилляры вблизи клеток с наибольшей в данный момент

чувствительностью и увеличивается транспорт в них энергетических субстратов и диффузия кислорода (рис.1).

Биосинхронизация физических воздействий с фазами уменьшения кровенаполнения ткани оказывается целесообразной при использовании фотодинамической терапии опухолей, электрокоагуляторов, хирургических лазеров, массажеров с целями устранения целлюлита и при других деструктивных воздействиях [4]. При такой биосинхронизации, нужный эффект достигается при меньшей плотности мощности, так как воздействия приходятся на фазы ритмов снижения теплоемкости и теплопроводности ткани. Снижение эффективной плотности мощности уменьшает стоимость хирургического лазера, рентгеновского или другого лучевого источника, улучшает косметический эффект, уменьшает зону некроза и тепловой денатурации окружающей здоровой ткани при удалении кожных дефектов или опухоли [5].



Рис. 1. Программно-аппаратное устройство биоуправляемой лазерной терапии. 1- датчик пульса, 2- датчик дыхания, 3- лазерные диоды.

Биоуправление может производиться с помощью последовательно подключаемого сильноточного реле или для физиотерапевтических воздействий путем биомодуляции по входу внешней модуляции, по питанию или на выходе источника физических воздействий.

В режиме биоуправления терапевтический диапазон интенсивности расширяется в десятки и сотни раз. Более слабые воздействия становятся эффективными, а более сильные еще не вызывают передозировки и негативных реакций. При обычной же физиотерапии попадание в

терапевтический диапазон не гарантировано, так как индивидуальные различия и периоды биоритмов чувствительности могут превышать этот диапазон. Возникновение тканевой памяти – реакция капиллярной сети на физиотерапевтическое воздействие только в фазы вдоха по типу натурального условного рефлекса обеспечивает стабильность лечебного эффекта до 3 месяцев. Повторные курсы позволяют исключить сезонные обострения заболеваний, устранить их хроническую форму.

Другой проблемой современной медицины является отсутствие в широкой практике эффективных методов ранней диагностики заболеваний на доклинической стадии, отсутствие оперативного контроля состояния и реакций пациента непосредственно в процессе проведения физиотерапевтических процедур, трудности прогнозирования течения заболеваний и контроля индивидуальной эффективности выбранного лечения [7]. Между тем, современные компьютерные информационные технологии позволяют оперативно решать эти задачи [8]. Быстродействие современных компьютеров позволяет решать проблемы автоматической индивидуальной оптимизации параметров физиотерапии. Возможность одновременной хронодиагностики, в том числе непосредственно во время физиотерапевтической процедуры, открывает возможность автоматической индивидуальной оптимизации параметров физиотерапии.

С помощью датчиков пульса, дыхания и дифференциальной термометрии по разработанным нами алгоритмам возможно определять клеточный иммунитет, ритмы температурной асимметрии, динамику воспалительных процессов, ритмы вегетативного статуса, оценивать оптимальность тренировочной нагрузки у спортсмена, напряженность регуляции кислородтранспортных систем организма. Выявление функциональных десинхронозов на раннем доклиническом этапе заболеваний, когда структурные нарушения морфологии клеток, ткани, органа еще не могут быть зафиксированы существующими методами диагностики (УЗИ, рентген, томограф), упрощает, удешевляет и повышает эффективность превентивной профилактики. Хронодиагностика позволяет не только констатировать, но и прогнозировать течение заболевания и индивидуально оценивать эффективность выбранного лечения и даже профилактики. Разработанные нами методы хронодиагностики иерархических десинхронозов с помощью символической динамики позволяет разграничить возрастные и патологические изменения [7] (рис. 2).

Существующие методы диагностики организма человека фиксируют нарушения на стадии, когда уже произошли изменения морфологии органа, (УЗИ, рентген, томографы), тканей и клеток (ЭЭГ, ЭКГ, холтер, тепловизор, реограф) или обмена веществ (анализ крови и других биологических жидкостей). Разработанные нами методы хронодиагностики и устройства для их реализации позволяют обнаруживать функциональные десинхронозы, т.е. рассогласования биоритмов функциональных процессов, когда структурные нарушения еще отсутствуют. Они дают возможность прогнозировать заболевания на ранней доклинической стадии заболевания и своевременно устранять возникающие десинхронозы. Преимущества хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии показаны нами совместно со специалистами разных областей медицины [1-3,6].

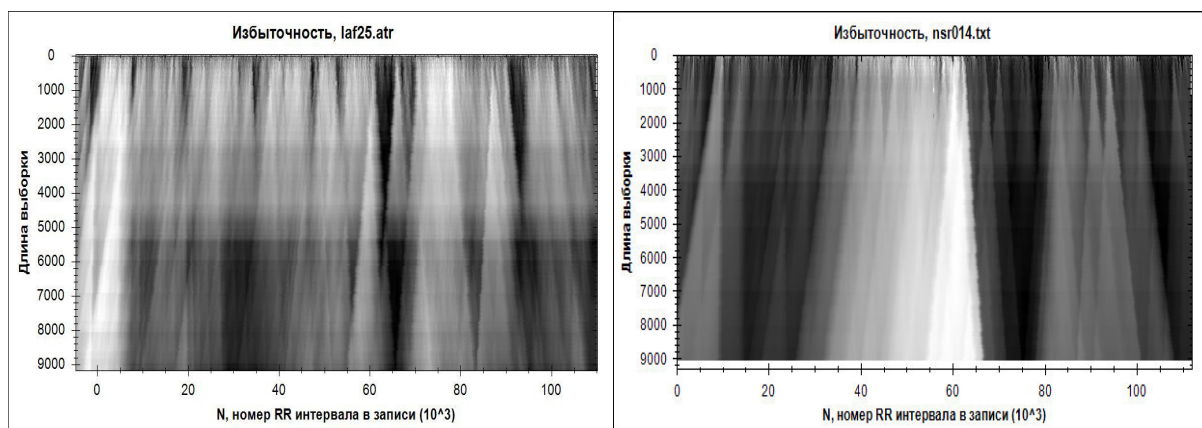


Рис. 2. Диаграммы информационной избыточности, вычисленные на выборках R-R интервалов различной длины (ось y). По оси x – номер R-R интервала, от которого начинается отсчет избыточности (масштаб в тысячах R-R интервалах). Черным цветом обозначен минимум избыточности для данного уровня усреднения, а белым — максимум. Слева приведена диаграмма для больного человека, а справа — для здорового.

Заключение. 1. Методы и устройства хронодиагностики позволяют обнаруживать заболевания на ранней доклинической стадии уже по функциональным десинхронозам до обнаружения структурных нарушений УЗИ, рентгеном, томографом, что важно для массовой диспансеризации населения, проведения мониторинга уже на базе школьных и сельских здравпунктов. Для их внедрения необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания в различных областях медицины с анализом сигналов с датчиков пульса, дыхания и дифференциальной термометрии.

2. Методы и устройства биоуправляемой хронофизиотерапии повышают эффективность лечения, его скорость и стабильность. Обеспечивается

системный характер лечения без побочных реакций других органов. Расширяется терапевтический диапазон интенсивности физического воздействия. Нормализуется спектр ритмов микроциркуляции крови в области патологии, клеточный иммунитет и вегетативный статус. Устраняется дисбаланс артериальной и венозной частей капиллярного русла и гипоксия ткани.

Литературы

1. Авакян А.Г. Биоуправляемая лазерная терапия в ортопедической стоматологии / А.Г. Авакян, С.Л. Загускин // Лазер информ.– 2007.– вып. 3. – С. 5-6.
2. Баришевская Т.И. Импульсная инфракрасная лазеротерапия неврита срединного нерва в режиме биоуправления / Т.И. Баришевская, Т.Б. Нянчук, Е.Е. Васильева, С.Л. Загускин // Вопр. курорт.– 1996.– №3.– С. 26-28.
3. Беляев С.Д. Хронотерапия больных нейроциркуляторной дистонией в амбулаторных условиях. / С.Д. Беляев, А.Л. Засева, Л.Г. Хетагурова, С.Л. Загускин // Лазерная медицина.– 2005.– т.9.– вып.3.– С.13-18.
4. Борисов В.А. Биоуправляемая фотодинамическая терапия и реабилитация онкологических больных. / В.А. Борисов, С.Л. Загускин // III конгресс с междун. участием «Опухоли головы и шеи», Сочи. // Онкохирургия. – 2009. – т.1, №2.– С.87.
5. Борисов В.А. Режим биоуправления при лазерной терапии, лазерной хирургии и фотодинамической терапии. / В.А. Борисов, С.Л. Загускин, С.С. Загускина // Лазерная медицина. – 2004. – №8. – С.137.
6. Бродский В.Я. Изменение интенсивности синтеза белка в слизистой желудка после лазерного облучения язвы двенадцатиперстной кишки / В.Я. Бродский, С.И. Рапопорт, В.И. Фатеева, С.Л. Загускин, М.И. Расулов // Известия РАН, серия биолог.– 1992. – №5. – С. 798-801.
7. Гуров Ю.В. Хронодиагностические возможности метода символической динамики./ Ю.В. Гуров, С.Л. Загускин // Терапевтич. архив. 2011. - т.83, №4. – С.23-26.
8. Гуров Ю.В. Иерархия ритмов сердца и новые методы хронодиагностики. / Ю.В. Гуров, С.Л. Загускин // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2010. – т.Х, вып.17. – С.13-17.
9. Загускин С.Л. Биоритмологическое управление биосинтетическими процессами клетки / С.Л. Загускин // Проблемы хронобиологии, хронопатологии и хрономедицины. Уфа. – 1985. – Т.1. – С.92-93.

10. Загускин С.Л. Биоритмы: энергетика и управление. С.Л. / Загускин - Препринт ИОФАН N236. – М. – 1986.-56с.
11. Загускин С.Л. Временная организация биосистем и способы иерархической многочастотной диагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии / С.Л. Загускин // Хронобиология и хрономедицина. IV междун. симпозиум. Астрахань. 1988. – С.82-83.
12. Загускин С.Л. Аппаратура и методы хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии. / С.Л. Загускин // Паллиативная медицина и реабилитация. – 1998. – №4-5. – С. 12-13.
13. Загускин С.Л. Ритмы клетки и здоровье человека. / С.Л. Загускин - Ростов-на-Дону, Изд-во ЮФУ. – 2010. -292с.
14. Загускин С.Л. Лазерная медицина: проблемы все те же./ С.Л. Загускин // Фотоника. – 2008. – №2. – С.28-32.

References

1. Avakyan A.G. Biocontrolled laser therapy in orthopedic dentistry. / A.G. Avakyan, S.L. Zaguskin // Laser inform.–2007.– I. 3.– P. 5-6.
2. Barishevskaya T.I. Impulse infrared laser therapy for neuritis of the median nerve in the biofeedback regime / T.I. Barishevskaya, T.B. Nyanchuk, E.E. Vasilyeva, S.L. Zaguskin // Vopr. resort.–1996.–N3.– P. 26-28.
3. Belyaev S.D. Chronotherapy of patients with neurocirculatory dystonia in outpatient settings. / S.D. Belyaev, A.L. Zaseva, L.G. Khetagurov, S.L. Zaguskin // Laser medicine.–2005.–vol.9.–issue3.–P.13-18.
4. Borisov V.A. Biocontrolled photodynamic therapy and rehabilitation of cancer patients. / V.A. Borisov, S.L. Zaguskin // III conc. With the intern. participation of «Tumor of the head and neck», Sochi. // Oncosurgery.–2009.–т.1, №2.–P.87.
5. Borisov V.A. Biocontrol mode for laser therapy, laser surgery and photodynamic therapy. / V.A. Borisov, S.L. Zaguskin, S.S. Zaguskina // Laser medicine.–2004.–№8.–P.137.
6. Brodsky V.Ya. Change in the intensity of protein synthesis in the gastric mucosa after laser irradiation of duodenal ulcer / V.Ya. Brodsky, S.I. Rapoport, V.I. Fateeva, S.L. Zaguskin, M.I. Rasulov // Proceedings of the Russian Academy of Sciences, a series of biologists.–1992.–N5.–P. 798-801.
7. Gurov Yu.V. Chronodiagnostic possibilities of the method of symbolic dynamics. / Yu.V. Gurov, S.L. Zaguskin // Therapeutical. archive. 2011. - t.83, №4. - P.23-26.

8. Gurov Yu.V. Hierarchy of heart rhythms and new methods of chronodiagnostics. / Yu.V. Gurov, S.L. Zaguskin // Vladikavkaz medical and biological bulletin.–2010.–t.X, issue 17.–P.13-17.
9. Zaguskin S.L. Biorhythmological management of biosynthetic cell processes. / S.L. Zaguskin // Problems of Chronobiology, Chronopathology and Chronomedicine. Ufa.–1985.–Т.1.–P.92-93.
10. Zaguskin S.L. Biorhythms: energy and management. S.L. / Zaguskin - A reprint of IOFAN N236.–M.–1986.–56 p.
11. Zaguskin S.L. Temporary organization of biosystems and methods of hierarchical multifrequency diagnostics and biocontrolled chronophysiotherapy / S.L. Zaguskin // Chronobiology and Chronomedicine. symposium. Astrakhan. 1988.–P.82-83.
12. Zaguskin S.L. Equipment and methods of chronodiagnostics and biocontrolled chronophysiotherapy. / S.L. Zaguskin // Palliative medicine and rehabilitation.–1998.–№4-5.–P. 12-13.
13. Zaguskin S.L. Cell rhythms and human health. / S.L. Zaguskin - Rostov-on-Don, the Publishing House of SFedU.–2010. -292с.
14. Zaguskin S.L. Laser medicine: the problems are still the same. / S.L. Zaguskin // Photonics.–2008.–№2.–P.28-32.

Сведения об авторе. Сергей Львович Загускин – доктор биологических наук, профессор, член Проблемной комиссии по хронобиологии и хрономедицине РАН, Россия, zaguskin@gmail.com, 8-9185144967.

УДК 612.82:57.034

ФОТОПЕРИОД КАК ОСНОВНОЙ ВРЕМЕННОЙ ИНТЕГРАТОР ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

И. И. Заморский

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы,
Украина

Ключевые слова: фотопериод, фотопериодизм, времязадатель, хронопериодическая система.

Аннотация. В обзоре рассмотрен фотопериод как основной временной интегратор функциональных систем всех живых организмов, в том числе и человека. Введено понятие о хронопериодической и фотопериодической системах человеческого организма как функциональных системах, позволяющих синхронизировать хроноритмы разнообразных соматических и

висцеральных функций и осуществлять координацию и модуляцию механизмов адаптации организма к влиянию стрессоров.

THE PHOTOPERIOD AS MAIN TIME INTEGRATOR OF PHYSIOLOGICAL SYSTEMS

I. I. Zamorskii

Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

Key words: photoperiod, photoperiodism, Zeitgeber, chronoperiodic system.

Annotation. The photoperiod as the basic temporary integrator of functional systems of all alive organisms, including man, was considered in this review. The concept about chronoperiodic and photoperiodic systems as the functional systems of an human organism was offered. Chronoperiodic and photoperiodic systems allows to synchronize the chronorhythms of different somatic and visceral functions and also realize the coordination and the modulation of adaptation mechanisms to the stressors influence.

Введение. Среда, в которой находятся живые организмы, подвластно глубоким изменениям практически всех геофизических параметров: длительности и интенсивности освещения, величин окружающей температуры, атмосферного давления и влажности, геомагнитного поля, электромагнитных колебаний в атмосфере (атмосфериков), градиента электрического потенциала, электропроводности и ионизации воздуха, скорости движения воздуха [16]. Такие изменения имеют более или менее ритмичный в течение суток характер, связанный с непрерывным вращением Земли в космическом пространстве вокруг своей оси. Наклон земной оси к плоскости вращения Земли вокруг Солнца приводит к возникновению в течение года сезонной компоненты периодичности геофизических изменений.

Освещенность — наиболее четкий и наиболее закономерный геофизический параметр

Среди геофизических параметров наибольшую четкость и астрономическую закономерность на поверхности Земли проявляет ритм освещенности. Изменения его на открытом месте настолько закономерны, что, зная широту места, местное время и процент покрытия неба облаками, можно с достаточной точностью определить освещенность, не используя измерения ее непосредственно, а пользуясь только таблицами [16].

Ритмичность колебаний освещенности остается такой же, как на

поверхности Земли, при подъеме вверх, независимо от высоты [8]. Выраженность ритмических изменений освещенности сохраняется даже в поверхностных слоях почвы и воды речных и морских бассейнов, а также может быть достаточно четкой внутри растений и тел небольших животных. Аперриодические нарушения суточных изменений освещенности часто возникают вследствие повышенной облачности, при этом уровень освещенности может уменьшаться на один-два порядка. Еще более существенные сдвиги суточной ритмичности освещенности возникают при солнечном и лунном затмении (с уменьшением освещенности при полном солнечном затмении иногда до сумеречного уровня). Однако амплитуда этих нарушений всегда ниже амплитуды суточных изменений освещенности. В целом, освещенность ежесуточно, независимо от нарушений проходит обязательный диапазон от 0,5 лк ночью до нескольких десятков тысяч люксов днем [16].

Суточный ход освещенности закономерно меняется в зависимости от лунных ритмов: ночная освещенность в полнолуние на открытом месте достигает десятых долей люкса, а в новый месяц уменьшается до тысячных долей люкса. Кроме того, суточный ритм освещенности существенно зависит от сезона года. Эта зависимость проявляется на разных широтах Земли неравномерно. В тропических широтах (от $23,5^\circ$ северной широты до $23,5^\circ$ южной широты) существует относительное постоянство суточных изменений света и темноты в течение всего года, при этом в этих широтах годовые изменения других геофизических параметров (температуры, геомагнитных бурь и т.п.) практически не выражены и лишь иногда могут проявляться изменением влажности воздуха в виде сухого и влажного сезонов. В противоположность тропическим в полярных широтах (выше $66,6^\circ$ северной и южной широт) существует резкая контрастность двух сезонов: светлого и относительно теплого (полярный день) и темного и очень холодного (полярная ночь). Другие, умеренные (средние) широты — неоднородны по характеристике летнего ритма освещенности и делятся [15] на две зоны: субтропические (ниже 45° северной и южной широт) и субполярные (выше 45° северной и южной широт). В субтропических зонах отсутствуют значительные колебания светового периода, максимальная продолжительность светового промежутка времени никогда не бывает меньше 8,5 ч, а темнового — 7 ч. Эти условия суточного ритма освещения для человека являются комфортными, они полностью соответствуют собственному ритму активности-покоя (сон-бодрствование) человеческого

организма во все сезоны [7] и, соответственно, не требуют напряжения адаптационных систем.

Такие условия освещения на территории постсоветских государств существуют только в южных районах Крыма, на Кавказе и в Средней Азии. Вся остальная территория Украины, России, Беларуси, а также государств Балтии относится к субполярной зоне, где летом ночь (темновой промежуток времени) короче времени, который необходим для сна, а зимой продолжительность дня (световая часть суток) меньше времени физиологической активности (бодрствования) человека. В средних, как и в полярных широтах периодические годовые изменения геофизических факторов по амплитуде существенно превышают суточные. Большая амплитуда и длительность годовых изменений среды приводит к глубоким перестройкам физиологии и поведения большинства животных и растений [16]. Такое несоответствие внешних условий существования потребностям человеческого организма вносит дополнительное напряжение в его системы и механизмы адаптации.

В средних и полярных широтах, а в некоторых местах и в тропических широтах, где выражены дождливый и засушливый сезоны, год делится на две части или на два сезона: благоприятную для продуктивных процессов (размножения, роста, наращивания массы тела и т.д.) и неблагоприятную, которую организм преодолевает за счет уменьшения потребностей, увеличения устойчивости, приостановления продуктивных процессов (у животных часто возникает миграция или образуются состояния физиологического покоя, например спячки). В средних широтах существует более четкое разделение на четыре сезона, который подкрепляется точными астрономическими изменениями длины светового дня и является надежным сигналом наступления определенного времени года: весна начинается с весеннего равноденствия, когда продолжительность дня равна продолжительности ночи (20–21 марта) лето — с высшего солнцестояния, когда продолжительность темнового времени суток наименьшая (21–22 июня); осень — с осеннего равноденствия (22–23 сентября) а зима — с низшего солнцестояния, когда продолжительность темнового времени суток наибольшая (21–22 декабря) [8]. Сезонные изменения температуры также четко выражены во всех зонах, кроме тропической, но, как сигнал наступления сезона, по своей надежности значительно уступают изменениям освещенности [16].

Понятно, что суточные изменения геофизических параметров среды (в

первую очередь освещения и температуры) могут иметь как благоприятный, так и опасный характер для существования каждого живого существа, существования отдельных популяций и для продолжения вида. Сами сутки по аналогии с годом можно разделить на благоприятный и неблагоприятный для жизнедеятельности отдельного организма периоды. С другой стороны понятно, что в функционировании отдельных тканей и организма в целом должны быть и есть в действительности два биологических состояния: функциональной активности и покоя. Такая ритмичность в окружающей среде и в живых существах обусловила необходимость их взаимного согласования, активного противостояния живого организма неблагоприятному времени суток, максимального использования благоприятного периода. А под давлением ритмичности изменений в окружающей среде возникла необходимость их предсказания. Такая направленность в формировании механизмов адаптации к периодическим суточным колебаниям окружающей среды существенно усложняется годовыми ритмическими изменениями.

Исключительная регулярность периодичности геофизических параметров среды, основанная на законах астрономической, “небесной” механики [9], наделила живые организмы возможностью создавать врожденные предупреждающие программы адаптации к периодическим изменениям в окружающей среде и корректировать их с внешней периодикой. В организме всех эукариотических существ образовалась достаточно мощная функциональная система, которая синхронизирует хроноритмы. Такую систему, в зависимости от типа ритма — циркадианного (околосуточного) или цирканнуального (окологодового) — называют в первом случае циркадианной системой, а во втором — цирканнуальной [1]. Однако в организме эти системы взаимосвязаны, а для восприятия и захвата внешних ритмов, синхронизации и управления колебателями (осцилляторами) в периферических тканях они используют практически одни и те же структуры нервной и эндокринной систем независимо от типа ритма. Поэтому, на наш взгляд, эти две системы следует объединить в одну общую функциональную систему регуляции хроноритмами, а для ее названия использовать один термин — *хронопериодическая система* [6].

Функциональная хронопериодическая система организма

Хронопериодическая система, располагаясь на всех уровнях организации живого организма, генерирует колебания собственной активности с частотами, приближенными к частотам основных внешних

геофизических циклов (суточных, месячных, годовых), и способна захватывать внешние времяздатели и, таким образом, синхронизировать свою активность с внешними ритмичными изменениями. Таким образом, хронопериодическая система создает универсальную временную основу [2] всех динамических процессов, протекающих в биологических системах различного уровня от клетки до биоценозов.

Главной функцией хронопериодической системы является синхронизация врожденных периодических программ между собой внутри организма и с внешними периодическими изменениями. Собственные периодические программы нужны организму для обеспечения таких процессов [12]:

– во-первых, для синхронизации активности своих функций с циклическими суточными и годовыми изменениями внешних условий. Организм в одном случае своевременно готовится к неизбежным изменениям в окружающей среде, которые обязательно должны наступить в течение суток или года, таким образом организм «предусматривает» [16] внешние изменения; в противном случае организм совсем не реагирует на непериодические несвоевременные и неестественные «провокационные» изменения внешних сигнальных параметров (например, неожиданное и непродолжительное потепление во время холодного времени года). В последнем случае чем более выражены собственные периодические программы организма, тем он устойчивее к неблагоприятному воздействию внешних условий;

– во-вторых, для разобщения во времени несовместимых физиологических процессов, которые могут требовать различного характера метаболизма, различных форм поведения и особых внешних условий (например, потребление пищи и сон, рост и наращивание биомассы), и согласования совместных действий внутри одного организма. Такое попеременное переключение организма на выполнение одного из заданий в благоприятный период суток или года и освобождения его от выполнения таких нагрузок в неблагоприятный период может помогать быстрой и качественной перестройке адаптивных реакций;

– в-третьих, для взаимной синхронизации биологических процессов у разных особей одной популяции; это необходимо для обеспечения эффективности полового, миграционного и стайного поведения.

Именно эти разнообразные адаптационные возможности хронопериодической системы позволили живым организмам расселиться по

всей планете и проникнуть во все климатические зоны [12]. Как отмечает В. Б. Чернышев [16]: чем сложнее живая система — тем большее значение имеет ее организация во времени.

Вместе с этим хронопериодическая система использует основную функцию для выполнения ряда вторичных функций, связанных с измерением времени [9, 16]: рефлекс на время или память на время (в организме животных запоминается определенное время с возникновением какого-то достаточно важного внешнего события для будущей подготовки к этому событию: например, повышение активности пищеварительных ферментов у лабораторных животных перед кормлением в определенное время суток); *астротаксис* или пространственная ориентация по “солнечному компасу” (используется при передвижении или миграции животных на довольно большие расстояния); *фотопериодических реакция* или измерения длины дня (способность хронопериодической системы измерять имеющуюся длину дня и сравнивать ее с длиной, которая была в предыдущие сутки, а также, возможно, сопоставлять с собственной частотой ритмической активности). Последняя функция используется как в животном, так и в растительном мире для приспособления к сезонным изменениям годового цикла среды.

Понятие о времязадателях хронопериодической системы

Для синхронизации собственных ритмов с внешними периодическими изменениями хронопериодическая система организма должна ориентироваться на какие-то из этих изменений, воспринимать их, «захватывать» их ритм собственными осцилляторами. Такие внешние периодические изменения, способные оказывать влияние на эндогенные ритмы организма получили название «времязадатели» [1]. Экспериментально установлено, что из всего разнообразия внешних периодических факторов реальное выраженное влияние на собственные ритмы хронопериодической системы животных осуществляют периодические колебания освещенности, температуры, геомагнитного поля и влажности [4, 12]. Эти факторы имеют наиболее регулярный периодический характер [16]. При этом геомагнитные параметры среды могут осуществлять только модулирующее влияние на хронопериодическую систему [8, 12]. Колебания влажности является времязадателем для сезонных ритмов тех организмов, которые обитают в тропических зонах; колебания температуры является времязадателем для пойкилотермных животных, а для гомойотермных животных является лишь внешним раздражающим фактором хронопериодической системы, то есть только «существенным» фактором [14]. Влияние геомагнитных колебаний

как времязадателя для хронопериодической системы признается не всеми исследователями [16], на это, в частности, указывают данные о возникновении явления циркадианности, то есть отклонения циркадианных ритмов от точной суточной периодичности, при изоляции организма в условиях постоянного освещения; и об отсутствии подстройки эндогенных ритмов к местному времени после перемещения животных и человека в другой временной пояс при обязательном нахождении их в условиях постоянного освещения. Для человека также считают важными, но играющими второстепенную роль в синхронизации ритмов организма, некоторые другие факторы: принятие пищи, физическая активность, социальные сигналы [18].

Фотопериод как основной времязадатель хронопериодической системы

Таким образом, для гомойотермных животных основным времязадателем (датчиком времени или внешним синхронизирующим фактором) является фотопериод [10], т. е. суточная (или сезонная) продолжительность света и темноты или длина суточной освещенности. Он является самым стабильным и надежным из всех параметров среды, самым устойчивым к воздействию помех, полностью совпадает с главным внешним периодическим фактором — вращением Земли, а также обособлен во времени от тех «существенных» для организма факторов (величина суточной температуры, количество доступной пищи), которые непосредственно определяют выживание как отдельных индивидов, так и вида в целом. То есть фотопериод в данном случае является «упреждающим» (предикативным) фактором [3] для хронопериодической системы организма.

Сила влияния фотопериода как часозадавача определяется амплитудой его изменений и спектральным составом [16]. В частности установлено, что для человека уровень освещенности, который сможет повлиять на эндогенный ритм хронопериодической системы, например на ритм продукции мелатонина шишковидным телом, должен составлять не менее 1500-2500 лк [22]. При меньшей освещенности постоянный свет красного спектра совсем не влияет на суточный ритм продукции мелатонина у большинства позвоночных, хотя такой свет, даже при низком уровне, продолжает осуществлять синхронизирующее влияние на циркадианную двигательную активность крыс [25]. Кстати, последний факт указывает на то, что освещенность может влиять на состояние хронопериодической системы организма высших животных, не изменяя уровень секреции мелатонина, по крайней мере, в хронорегуляции двигательной активности ночных животных.

В организме животных и человека фотопериод [12] может осуществлять либо фотопериодическую настройку (устанавливать его начало или конец на «шкале времени», не меняя интенсивности или направления биологического процесса), либо фотопериодическую индукцию (определять интенсивность или направление биологических процессов, вызывая так называемую фотопериодическую реакцию). Поэтому он обладает такими главными свойствами:

– во-первых, он является признаком времени суток и поэтому главным синхронизатором для эндогенных околосуточных (циркадианных) ритмов [16];

– во-вторых, он является надежным [9] признаком сезона года и поэтому необходим для возникновения во время развития животных первого околородового (цирканнуального) ритма, а в условиях жизни организма, превышающего несколько лет, для последующей синхронизации этих ритмов [4].

На регуляцию сезонных ритмов фотопериод, как времязадател, может осуществлять как *ультимативное* (прямое) действие, навязывая сезонный ритм, так и *сигнальное* (предупредительное, предикативное) действие, сигнализируя хронопериодической системе организма о наступлении определенного сезона [12].

Роль фотопериода в регуляции функций организма

Роль фотопериодизма в регуляции развития растений достаточно хорошо изучена. При этом доказана генетическая детерминированность фотопериодического типа растений для их дальнейшего морфогенеза [13], адекватного изменениям окружающей среды. В то же время данные о важности фотопериода для синхронизированного функционирования различных органов и систем млекопитающих, в том числе и человека, только начинают систематизироваться.

Наибольшее внимание исследователей среди регулируемых фотопериодом ритмов привлекли ритмы репродуктивной активности, как обеспечивающие продолжение вида [17, 23]. По выраженности фотопериодических изменений в репродуктивной системе иногда все виды животных делят на «фотопериодические», имеющие ярко выраженные сезонные изменения половых функций, и «нефотопериодические», которые не имеют таких изменений и размножаются круглый год [4].

«Фотопериодические» (или «сезонные») животные могут быть как кратко-, так и длиннодневные. К первым среди лабораторных и домашних

млекопитающих относят хомяка, хорька, макаку-резус, овцу, козу, а ко вторым — белую мышь, кролика, морскую свинку, быка. У диких животных регистрируется разная степень сезонной регрессии половых желез: например, у летучей мыши и горного козла — в среднем на 10%, у барсука и дикого кролика — в среднем на 50%, а у большинства тропических животных, в частности у дикобраза, африканского слона, бегемота, сезонная регрессия минимальна, хотя все же и регистрируется [23].

Такое разделение на «фотопериодических» и «нефотопериодических» животных уже на первый взгляд не является достаточно четким: у «нефотопериодических» животных (в частности у лабораторных крыс) сезонные или фотопериодические изменения в половых железах тоже регистрируются при тщательном исследовании [5, 11]. Даже у людей есть достаточно четкий сезонный подъем половой активности [23]. Хотя эти данные о сезонной ритмичности у людей остаются противоречивыми: одни авторы при исследовании половой функции у мужчин-европейцев показали ее активацию в сентябре по сравнению со снижением зимой и весной [23]. Другие обнаружили увеличение рождаемости во второй половине года, с особым ростом частоты рождаемости двоен и троен в декабре, по сравнению с июнем [4], что означает увеличение количества зачатий в первую половину года. Одновременно показано [4], что уровень гонадотропинов в плазме крови у мужчин является наименьшим зимой и летом, а самым высоким — в марте-апреле, хотя уровень тестостерона возрастает к концу лета — в начале осени с пиком в сентябре. Такое несоответствие между уровнями гонадотропинов и тестостерона объясняют фоторефрактерностью гонад в первую половину года. Кроме того, в последние годы выяснилось, что суточные и сезонные десинхронозы (последние в связи с соблюдением отличного от астрономического летнего времени) имеют серьезные медицинские последствия в виде повышения частоты дорожно-транспортных происшествий, повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф особенно в группах высокого риска, нарушения производительности и обучаемости, метаболических дисфункций и повышенной частоты некоторых видов рака [18]. Приведенные данные позволили некоторым авторам [24] задать риторический вопрос: не является ли человек «сезонным животным»?

Все разнообразие степеней сезонной регрессии репродуктивной функции у животных и человека указывает на неудовлетворительность и условность разделения млекопитающих на «фотопериодические» и

«нефотопериодические». Поэтому разница между видами заключается не в том, есть ли реакция репродуктивной системы на фотопериод, а в степени фотопериодической реакции репродуктивной системы [23].

В этой связи следует обратить внимание на разделение животных на «дневных» и «ночных» по двигательной активности соответственно в световой или темновой периоды суток. Иногда под этим разделением понимают полную инверсию не только двигательных, а и всех остальных ритмов. Такая точка зрения себя не оправдывает [15], ведь, с одной стороны, не все ритмы у «ночных» и «дневных» животных инвертированы, а с другой — есть принципиальная схожесть у всех млекопитающих, в том числе у человека, в работе большинства нейроэндокринных механизмов, задействованных в восприятии фотопериода [4, 5, 6, 21, 19].

Фотопериодические изменения не ограничиваются репродуктивной функцией, они распространяются на интенсивность многих других процессов в организме. В частности показана значительная роль фотопериода в формировании механизмов адаптации грызунов к холоду [20], а также к экстремальным стрессовым воздействиям, в частности гипоксии [6]. Так, у хомяков короткий световой день увеличивает калоригенный эффект норадреналина, а также массу и содержание белка в митохондриях бурой жировой ткани, способствует адаптации к низким температурам. Длительный световой день имеет противоположные эффекты. При этом биоэнергетические эффекты короткого светового дня достаточно полно воспроизводятся при введении мелатонина. У крыс фотопериодические эффекты были аналогичными: при коротком световом дне увеличивается калоригенный эффект норадреналина, а при длительном он уменьшается с одновременным ростом вазомоторного эффекта норадреналина [4]. Кроме того, фотопериод влияет на общие темпы постнатального развития и усвоения пищи у лабораторных животных: продолжительный световой день увеличивает интенсивность этих процессов, особенно у самцов. После кастрации такое действие фотопериода исчезает, что указывает на его опосредствование с помощью половых гормонов [4]. У человека доказано участие фотопериода в сезонной вариабельности многих процессов — от иммунитета до настроения [21, 19].

Таким образом, в различных органах и системах организма млекопитающих, в том числе человека, могут возникать фотопериодические реакции благодаря поступлению информации о фотопериоде в мозг и далее в периферические органы.

Литература

1. Ашофф Ю. Обзор биологических ритмов / Ю. Ашофф // Биологические ритмы. – М.: Мир, 1984. – Т. 1. – С. 12–21.
2. Браун Ф. Биологические ритмы / Ф. Браун // Сравнительная физиология животных. – М.: Мир, 1977. – Т. 2. – С. 210–254.
3. Гвиннер Э. Годовые ритмы: общая перспектива / Э. Гвиннер // Биологические ритмы. – М.: Мир, 1984. – Т. 2. – С. 44–54.
4. Деряпа Н.Р. Проблемы медицинской биоритмологии / Н.Р. Деряпа, М.П. Мошкин, В.С. Посный. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
5. 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.
6. Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 37–53.
7. Матюхин В.А. Влияние естественного светового режима на суточные ритмы человека / В.А. Матюхин, А.А. Путилов // Вестн. АМН СССР. – 1985. – № 3. – С. 59–63.
8. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы / И.Е. Оранский. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
9. Питтендрих К. Циркадианные системы: общая перспектива / К. Питтендрих // Биологические ритмы. – М.: Мир, 1984. – Т. 1. – С. 22–53.
10. Романов Ю.А. Временная организация биологических систем / Ю.А. Романов // Биологические ритмы / Проблемы космической биологии. – М.: Наука, 1980. – Т. 41. – С. 10–56.
11. Тарасенко Л.В. К вопросу о сезонных колебаниях андрогенной функции семенников крыс / Л.В. Тарасенко, В.А. Резников, А.В. Михнев // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 2. – С. 107–109.
12. Тыщенко В.П. Сезонные ритмы / В.П. Тыщенко, Т.К. Горышина, В.Р. Дольник // Биологические ритмы / Проблемы космической биологии. – М.: Наука, 1980. – Т. 41. – С. 238–288.
13. Феденко Е.П. Передача фитохромного сигнала и фотопериодизм / Е.П. Феденко, С.Р. Агамалова, Т.А. Кокшарова // Успехи биол. наук. – 1999. – Т. 119, № 1. – С. 56–69.
14. Хоффман К. Фотопериодизм у позвоночных / К. Хоффман // Биологические ритмы. – М.: Мир, 1984. – Т. 2. – С. 130–163.

15. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. – М.: МИА, 2012. – 480 с.
16. Чернышев В.Б. Суточные ритмы / В.Б. Чернышев // Биологические ритмы / Проблемы космической биологии. – М.: Наука, 1980. – Т. 41. – С. 186–229.
17. Шорт Р. В. Эстральный и менструальный циклы // Гормональная регуляция размножения у млекопитающих. – М.: Мир, 1987. – С. 145–192.
18. Ferrazzi E. Changes in accident & emergency visits and return visits in relation to the enforcement of daylight saving time and photoperiod / E. Ferrazzi, C. Romualdi, M. Ocello, G. Frighetto, M. Turco, S. Vigolo, F. Fabris, P. Angeli, G. Vettore, R. Costa, S. Montagnese // J. Biol. Rhythms. – 2018. – 748730418791097. DOI: 10.1177/0748730418791097.
19. Goda R. Serotonin levels in the dorsal raphe nuclei of both chipmunks and mice are enhanced by long photoperiod, but brain dopamine level response to photoperiod is species-specific / R. Goda, T. Otsuka, A. Iwamoto, M. Kawai, S. Shibata, M. Furuse, S. Yasuo // Neurosci. Lett. – 2015. – V. 593. – P. 95-100.
20. Heldmaier G. Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and glucosaminoglycans and brownadipose tissue / G. Heldmaier, S. Steinlechner, J. Kafael, P. Kiansky // Science. – 1981. – Vol. 212, N 4497. – P. 917–919.
21. Korf H.W. Signaling pathways to and from the hypophysial pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms / H.W. Korf // Gen. Comp. Endocrinol. – 2018. – V. 258. – P. 236–243.
22. Lewy A.J. Light suppresses melatonin secretion in humans / A.J. Lewy, T.A. Wehr, F.K. Goodwin, D.A. Newsome, S.P. Markey // Science. – 1980. – Vol. 210, N 4475. – P. 1267–1269.
23. Lincoln G.A. Seasonal aspects of testicular function / G.A. Lincoln // The testis. – New York: Raven Press, 1989. – P. 329–385.
24. Rossetti Y. L'humain est-il un animal saisonnier? / Y. Rossetti, J. Dalery, G. Mick // Bull. Groupe etude rythmes biol. – 1991. – Vol. 23, N 4. – P. 67.
25. Ruis J.F. Cycles of dim red light capable of entraining circadian rhythms of rats after long-term exposure to constant white light / J.F. Ruis, W.J. Rietveld // J. Interdiscipl. Cycle Res. – 1992. – Vol. 23, N 2. – С. 113–119.

References

1. Aschoff J. Review of biological rhythms / J. Aschoff // Biological rhythms. – М.: Mir, 1984. – V. 1. – P. 12–21.
2. Brown F. Biological rhythms / F. Brown // Comparative physiology of animals. – М.: Mir, 1977. – V. 2. – P. 210–254.

3. Gwinner E. Annual rhythms: general perspective / E. Gwinner // *Biological rhythms*. – M.: Mir, 1984. – V. 2. – P. 44–54.
4. Deriapa N.R. Problems of medical biorhythmology / N.R. Deriapa, M.P. Moshkin, V.S. Posnyi. – M.: Meditsina, 1985. – 208 p.
5. Zamorskii I.I. The lateral septal nucleus: its morphological and functional organization and its role in the formation of chronorhythms / I.I. Zamorskii, V.F. Myslitskii, V.P. Pishak // *Usp. Fiziol. Nauk*. 1998. – V. 29, N 2. – P. 68–87.
6. Zamorskii I.I. Functional organization of a photoperiodic brain system / I.I. Zamorskii, V.P. Pishak // *Usp. Fiziol. Nauk*. – 2003. – V. 34, N 4. – P. 37–53.
7. Matiukhin V.A. Influence of natural light conditions on human circadian rhythms / V.A. Matiukhin, A.A. Putilov // *Vestn. AMN SSSR*. – 1985. – №3. – P. 59–63.
8. Oranskii I.E. Natural healing factors and biological rhythms / I.E. Oranskii. – M.: Meditsina, 1988. – 288 p.
9. Pittendrigh C. Circadian systems: general perspective // *Biological rhythms*. – M.: Mir, 1984. – V. 1. – P. 22–53.
10. Romanov Iu.A. Temporary organization of biological systems / Iu.A. Romanov // *Biological rhythms / Problems of space biology*. – M.: Nauka, 1980. – V. 41. – P. 10–56.
11. Tarasenko L.V. On the question of seasonal variations androgenic function of the testes of rats / L.V. Tarasenko, V.A. Reznikov, A.V. Mikhnev // *Fiziol. zhurn.* – 1989. – V. 35, N 2. – P. 107–109.
12. Tyshchenko V.P. Seasonal rhythms / V.P. Tyshchenko, T.K. Goryshina, V.R. Dol'nik // *Biological rhythms / Problems of space biology*. – M.: Nauka, 1980. – V. 41. – P. 238–288.
13. Fedenko E.P. Transmission of phytochromic signal and photoperiodism / E.P. Fedenko, S.R. Agamalova, T.A. Koksharova // *Usp. biol. nauk*. – 1999. – V. 119, N 1. – P. 56–69.
14. Hoffman K. Photoperiodism in vertebrates // *Biological rhythms*. – M.: Mir, 1984. – V. 2. – P. 130–163.
15. *Chronobiology and chronomedicine* / S.I. Rapoport, V.A. Frolov, L.G. Khetagurova (ed.). – M.: MIA, 2012. – 480 p.
16. Chernyshev V.B. Daily rhythms / V.B. Chernyshev // *Biological rhythms / Problems of space biology*. – M.: Nauka, 1980. – V. 41. – P. 186–229.
17. Short R.V. Estrous and menstrual cycles // *Hormonal regulation of reproduction in mammals*. – M.: Mir, 1987. – P. 145–192.
18. Ferrazzi E. Changes in accident & emergency visits and return visits in relation to the enforcement of daylight saving time and photoperiod / E. Ferrazzi, C. Romualdi,

M. Ocello, G. Frighetto, M. Turco, S. Vigolo, F. Fabris, P. Angeli, G. Vettore, R. Costa, S. Montagnese // *J. Biol. Rhythms*. – 2018. – 748730418791097. DOI: 10.1177/0748730418791097.

19. Goda R. Serotonin levels in the dorsal raphe nuclei of both chipmunks and mice are enhanced by long photoperiod, but brain dopamine level response to photoperiod is species-specific / R. Goda, T. Otsuka, A. Iwamoto, M. Kawai, S. Shibata, M. Furuse, S. Yasuo // *Neurosci. Lett.* – 2015. – V. 593. – P. 95-100.

20. Heldmaier G. Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and glucosaminoglucans and brownadipose tissue / G. Heldmaier, S. Steinlechner, J. Kafael, P. Kiansky // *Science*. – 1981. – Vol. 212, N 4497. – P. 917–919.

21. Korf H.W. Signaling pathways to and from the hypophysial pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms / H.W. Korf // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2018. – V. 258. – P. 236–243.

22. Lewy A.J. Light suppresses melatonin secretion in humans / A.J. Lewy, T.A. Wehr, F.K. Goodwin, D.A. Newsome, S.P. Markey // *Science*. – 1980. – Vol. 210, N 4475. – P. 1267–1269.

23. Lincoln G.A. Seasonal aspects of testicular function / G.A. Lincoln // *The testis*. – New York: Raven Press, 1989. – P. 329–385.

24. Rossetti Y. L'humain est-il un animal saisonnier? / Y. Rossetti, J. Dalery, G. Mick // *Bull. Groupe etude rythmes biol.* – 1991. – Vol. 23, N 4. – P. 67.

25. Ruis J.F. Cycles of dim red light capable of entraining circadian rhythms of rats after long-term exposure to constant white light / J.F. Ruis, W.J. Rietveld // *J. Interdiscipl. Cycle Res.* – 1992. – Vol. 23, N 2. – С. 113–119.

Сведения об авторах. Игорь Иванович Заморский – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Буковинского государственного медицинского университета, Черновцы, Украина, zamorskii@mail.ru; igor.zamorskii@gmail.com

УДК 612.3+612.8

БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ И МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ

Т.А. Замощина

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Филиал ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России

Ключевые слова: хронобиология, биологические ритмы, минеральная вода, адаптация.

Аннотация. Болезнь начинается с нарушения гармонии между ритмами внутренней и внешней среды человека. Природные минеральные воды повышают адаптивный резерв организма не только за счет прямого и рефлекторного действия на метаболические и регуляторные процессы, но и через гармонизацию их биоритмов. Определенный вклад в этот эффект могут вносить некоторые микро- или макроэлементы, особенно, литий.

BIOLOGICAL RHYTHMS AND MINERAL WATERS

T.A. Zamoschina

The Siberian State Medical University

Branch of TSRIBR FGBU SibFNC of FMBA of Russia

Key words: chronobiology, biological rhythms, mineral water, adaptation.

Annotation. The disease begins with a violation of the harmony between the rhythms of the inner and outer environment of man. Natural mineral waters increase the adaptive reserve of the body not only through direct and reflex action on metabolic and regulatory processes, but also through the harmonization of their biorhythms. A certain contribution to this effect can be made by some micro- or macroelements, especially lithium.

Введение. Закон периодичности или ритма – один из основных законов Вселенной. Человек, как её кирпичик, одновременно и носитель её законов. Здоровый человек – это гармоничный человек, ритмы всех его физиологических систем и уровней организации согласованы друг с другом и с ритмами окружающего мира. Нездоровье начинается с нарушения гармонии между ритмами внутренней и внешней среды, которое впоследствии неизбежно приводит к полной дисгармонии (или десинхронозу) и развитию болезни.

«Лучший способ лечения болезней – их профилактика». Основное призвание курортной медицины как раз в этом и состоит. В её арсенале – природные источники оздоровливания организма человека – солнце, воздух и

лечебные минеральные воды и грязи, позволяющие восстановить утраченную гармонию со Вселенной.

Природные минеральные воды являются одним из самых древних средств профилактики и лечения многих хронических заболеваний человека [12]. «Вам, батенька, на воды, на воды ...» – такой совет нередко звучал из уст врачей прошлого, когда любые другие лечебные мероприятия исчерпывали себя. Нельзя сказать, что врачи того времени хорошо знали о том, как «работают» природные источники. Но они видели положительный клинический результат, а это – главное.

Как известно, по способу применения минеральные воды подразделяются на питьевые (столовые, лечебно-столовые и лечебные) и бальнеологические (ванны, бассейны) [7,9,12]. Все воды различаются между собой химическим качественным и количественным составом: перечнем макро- и микроэлементов, катионно-анионным соотношением, наличием газовых компонентов и органических соединений, степенью минерализации, наконец, температурой, что, очевидно, и определяет определенную специфичность их действия и показания к применению. Этот аспект достаточно хорошо изучен во многих работах [8,9,10]. Однако, для большинства минеральных вод характерна еще и универсальность действия, т.е. в перечень их показаний входит, кроме основного, широкий спектр заболеваний разных физиологических систем. Очевидно, минеральные воды обладают неким синхронизирующим эффектом, т.е. улучшают взаимодействие физиологических систем между собой, что повышает устойчивость каждой к повреждающим патогенным воздействиям за счет улучшения компенсаторных взаимодействий между системами. Иначе говоря, минеральные воды обладают, кроме всего прочего, хронотерапевтическим эффектом, что, в общем, отражает их универсальное адаптивное значение. Применение минеральных вод ежедневно, в одно и то же время формирует в различных системах организма своеобразный условный рефлекс на время, который становится внешним датчиком времени, захватывающим и синхронизирующим биоритмы в условиях их исходной десинхронизации при болезни. Такая точка зрения относительно особенностей системного действия бальнеологических процедур хорошо обоснована в работах многих авторов [8, 9,12]. Очень важен еще один аспект взаимодействия бальнеологических минеральных вод и организма человека, и он так же отражен в публикациях [7,10]. Этот аспект касается зависимости их терапевтической и профилактической эффективности не только от

исходного состояния здоровья пациента, характера его патологии и особенностей минеральной воды, но и от времени суток, а также сезона назначения. Последнее определяется акрофазами функциональной активности физиологической системы-мишени и патологического процесса в ней. По мнению большинства исследователей, наилучший результат бальнеопроцедур достигается при их использовании на спаде функциональной активности системы-мишени или в батифазу [7,9,10]. Это вполне объяснимо с точки зрения современных представлений о механизме действия минеральных вод, стимулирующих, в первую очередь, адаптивные резервы организма на системном, метаболическом и клеточной уровнях [7].

Таким образом, взаимодействие бальнеологических минеральных вод с биоритмами человека осуществляется в двух направлениях: минеральные воды воздействуют на биоритмы и биоритмы человека влияют на эффективность минеральных вод.

Информация о взаимодействии питьевых минеральных вод с биоритмами человека весьма скудна и в этом направлении открывается широкое поле деятельности. Но вышеизложенные направления взаимодействия биоритмов бальнеологических вод вполне могут рассматриваться и в отношении питьевых минеральных вод. Во всяком случае, совершенно очевидно, что общепринятая схема их назначения – три раза в день – давно исчерпала себя и не является оптимальной. В фармакотерапии ряда заболеваний уже используется биоритмологический подход, предложенный и обоснованный Ф. Халбергом [5,11], подтвержденный в целом ряде независимых клинических исследований [6]. Суть его, как известно, состоит в представлении о том, что максимальная эффективность лекарственного препарата и минимальное его отрицательное действие совпадают с временем максимальной выраженности исследуемой функции или патологического процесса (т.е. его акрофазой). На основе этого представления сформулированы превентивный и имитационный методы хронофармакотерапии [5,6,11]. Например, известно, что максимальный выброс гистамина в кровь у человека приходится на вечерние часы, что определяет и более выраженную симптоматику в это время суток хронически протекающих аллергических заболеваний. По этой причине назначение противогистаминных средств целесообразно приурочивать именно к этому времени суток. Наоборот, пик эндогенных кортикостероидов – утренние часы суток и использование кортикостероидных препаратов как противовоспалительных средств и средств заместительной терапии следует

рекомендовать в это время суток для того, чтобы минимизировать включение отрицательной обратной связи между надпочечниками и гипоталамо-гипофизарной системой, на основе которой затем формируются побочные эффекты гормональных препаратов.

При анализе взаимодействия организма с минеральными водами следует обратить внимание еще на один немаловажный факт. Некоторые минеральные воды, как питьевые, так и бальнеологические, обогащены микроэлементами, способными непосредственно воздействовать на эндогенные водители ритмов, во всяком случае, циркадных, и изменять все параметры этих ритмов, т.е. амплитуду, акрофазу, период. Наиболее известным микроэлементом такого плана является литий. Он определяется в лечебных количествах во многих минеральных водах нашей страны: в Крыму, Северном Кавказе, Сибири, Приморье [1].

Как показали исследования, катион лития в микроколичествах содержится во всех тканях человека, животных и многих растений. В органах и тканях животных эндогенный литий распределяется достаточно неравномерно. Наибольшие его количества определяются в почках, мозге и эритроцитах. Существует суточная динамика концентрации эндогенного лития в мозге, крови и моче крыс, а возможно и в других органах и тканях, которая, изменяется ритмически и имеет сезонные особенности [4].

Соли лития нормализуют и стабилизируют настроение и используются в официальной медицине как нормотимические средства [1,13]. В этом качестве они являются самыми надежными средствами для профилактики и лечения маниакально-депрессивного расстройства. В экспериментальных исследованиях были выявлены мембранные, рецепторные, внутриклеточные биологические эффекты лития. Они во многом определяются способностью катиона конкурировать с макроэлектrolитами - натрием, калием, магнием и кальцием. По этой причине к литию наиболее чувствительны возбудимые ткани, в особенности нервная система. Исходя из особых взаимоотношений с калием, магнием, кальцием и натрием литий активно вмешивается в метаболизм практически всех нейромедиаторов. Именно с влиянием лития на обмен медиаторов и работу моноаминергического синапса связывали нормотимические свойства его солей.

В начале 70-х годов было обнаружено еще одно уникальное свойство лития – ритмомодулирующее [13]. Оно заключается в способности катиона изменять параметры некоторых биологических ритмов и, прежде всего, околосуточных или циркадных. В наших экспериментах и исследованиях

других авторов установлено, что наиболее постоянными эффектами лития на ритмы является их замедление, повышение их чувствительности к внешнему свето-темновому циклу и улучшение внутренней согласованности между ритмами [3,13,14]. Следует подчеркнуть, что указанные эффекты очень сильно зависят от свето-темнового режима содержания животных и от того, в какое время суток литиевая соль назначается [3]. Немаловажное значение имеет анионный компонент соли. Органический анион улучшает фармакокинетику лития (транспорт в мозг) и потенцирует фармакодинамические его свойства.

Во многих работах продемонстрирована возможность вмешательства лития в деятельность циркадианной системы, как на уровне самих осцилляторов, так и контролирующих деятельность этих осцилляторов моноаминергических систем [2,3,14,15]. При этом, направленность и специфичность действия лития определяются тем, в какое время суток вводится препарат, на каком режиме освещения содержатся животные, наконец, циркадианный ритм какой физиологической системы изучается. Совокупность проведенных экспериментальных исследований указывает на то, что экзогенный литий способен: во-первых, в большей или меньшей степени компенсировать относительную недостаточность как главного осциллятора - супрахиазматического ядра, так и серотонин- и норадренергических структур ствола, модулирующих деятельность супрахиазматического ядра; во-вторых, улучшать согласованность ритмов с внешним свето-темновым циклом за счет ослабления литием активности серотонинергического контроля супрахиазматического ядра со стороны ядер шва; в-третьих, замедлять ритмику, что связано с активацией катионом норадренергического входа супрахиазматического ядра; в-четвертых, улучшать внутреннее согласование между различными ритмами благодаря активации катионом моноаминергического контроля супрахиазматического ядра; в-пятых, вмешиваться в циркадианную организацию некоторых функций (электролитный обмен) через эпифизарное звено, которое он либо активизирует, либо угнетает в зависимости от времени суток [3].

Таким образом, минеральные воды могут взаимодействовать с биоритмами организма не только с помощью рефлекса на время, но и прямым путем, воздействуя на циркадные осцилляторы микроэлементным своим составом. Важно, чтобы это воздействие было в нужном месте и в нужный час.

Литература

1. Гоголева И.В. Внимание, литий / И.В. Гоголева, О.А. Громова // Практика педиатра. – 2007. – №10. – С.7-10
2. Замощина Т.А. Деструкция супрахиазматических ядер переднего гипоталамуса и циркадные ритмы локомоторной активности, температуры тела и почечной экскреции натрия, калия, кальция и лития у крыс в период летнего солнцестояния / Т.А. Замощина, М.В. Мелешко, С.В. Логвинов, Л.Н. Новицкая, А.В. Матвеев // Бюллетень Сибирской медицины. – 2011. – №5. – С. 50-56.
3. Замощина Т.А. 35 лет изучения фармакологии солей лития / Т.А. Замощина // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т.5. Приложение 2. – С. 26–30.
4. Замощина Т.А. Циркадианные ритмы концентрации эндогенного лития в мозге, крови и моче крыс в период зимнего и летнего солнцестояний / Т.А. Замощина, Л.Н. Новицкая, Е.В. Иванова // Вестник Оренбургского государственного университета. Приложение: «Биоэлементология». – 2006. – №. 12(62). – С. 104–107.
5. Заславская Р.М. Памяти Франца Халберга / Р.М. Заславская // Пространство и время. – 2013. – №4(14). – С. 26-28.
6. Заславская Р.М. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения / Р.М. Заславская, Л.Б. Васькова, Ю.Р. Болсуновская // Пространство и время. – 2012. – №1(7). – С.195-198.
7. Оранский И.Е. Биоритмология и хронотерапия (хронобиология и хронобальнеофизиотерапия) / И.Е. Оранский, П.Г. Цафрис. - М.: Высшая школа. – 1989. – 159 с.
8. Оранский И.Е. Механизм действия бальнеофакторов и пути его познания / И.Е. Оранский // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2007. – №3. – С. 3-5.
9. Разумов А.Н. Бальнеотерапия: основные достижения и перспективы развития / А.Н. Разумов // Курортные ведомости. – 2012. – №2. – С.6-8.
10. Разумов А.Н. Природные лечебные факторы и биологические ритмы в восстановительной хрономедицине / А.Н. Разумов, И.Е. Оранский. – 2004. – М.: Высшая школа. – 145 с.
11. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? / С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – №. 8. – С. 73–75.

12. Улащик В.С. Вода – ключевая молекула физических факторов / В.С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2002. – №1. – С. 3-8.
13. Engelmann W. Effects of lithium salts on circadian rhythms / W. Engelmann // Chronobiology and psychiatric disorders. – 1987. – PP. 263-289.
14. Geoffroy P.A. Lithium and circadian rhythms / P.A. Geoffroy, B. Etain // The science and practice of lithium therapy. – Springer international publishing. – 2017. – PP. 111-124. – DOI: 10.1007/978-3-319-45923-3-6.
15. T. Noguchi K. Welsh Lithium effects on circadian rhythms in fibroblast and suprachiasmatic nucleus slices from CRY knockout mice / T. Noguchi, K. Lo, T. Diemer, K. David // Neuroscience letters. – 2016. – P. 49-53. – DOI: doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.030.

References

1. Gogoleva I.V. Attention, lithium / I.V. Gogoleva, OA Gromova // Practice of the pediatrician. - 2007. - №10. - С.7-10
2. Zamoschina T.A. Destruction of the suprachiasmatic nuclei of the anterior hypothalamus and circadian rhythms of locomotor activity, body temperature and renal excretion of sodium, potassium, calcium and lithium in rats during the summer solstice / T.A. Zamoschina, M.V. Meleshko, S.V. Logvinov, LN Novitskaya, A.V. Matveenko // Bulletin of Siberian Medicine. - 2011. - №5. - P. 50-56.
3. Zamoschina T.A. 35 years of studying the pharmacology of lithium salts / T.A. Zamoschina // Bulletin of Siberian Medicine. - 2006. - T.5. Appendix 2. - P. 26-30.
4. Zamoschina T.A. Circadian rhythms of endogenous lithium concentration in the brain, blood and urine of rats during the winter and summer solstices / T.A. Zamoschina, L.N. Novitskaya, E.V. Ivanova // Bulletin of the Orenburg State University. Appendix: "Bioelementology". - 2006. - No. 12 (62). - P. 104-107.
5. Zaslavskaya R.M. In memory of Franz Halberg / R.M. Zaslavskaya // Space and time. - 2013. - No.4 (14). - P. 26-28.
6. Zaslavskaya R.M. Chronopharmacology and chronomedicine as a new methodological approach to treatment optimization / R.M. Zaslavskaya, L.B. Vaskova, Yu.R. Bolsunovskaya // Space and time. - 2012. - №1 (7). - P.195-198.
7. Oransky I.E. Biorhythmology and chronotherapy (chronobiology and chronobalneophysiotherapy) / I.E. Oransky, P.G. Tsafiris. - M.: High school. - 1989. - 159 p.

8. Oransky I.E. The mechanism of action of balneofactors and ways of its cognition / I.E. Oransky // Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical training. - 2007. - №3. - С. 3-5.
9. Razumov A.N. Balneotherapy: main achievements and prospects of development / A.N. Razumov // Kurortnye vedomosti. - 2012. - №2. - С.6-8.
10. Razumov A.N. Natural curative factors and biological rhythms in restorative chronomedicine / A.N. Razumov, I.E. The Orange. - 2004. - Moscow: Higher School. - 145 sec.
11. Rapoport S.I. Chronomedicine, circadian rhythms. Who needs it? / S.I. Rapoport // Clinical medicine. - 2012. - Т. 90. - №. 8. - P. 73-75.
12. Ulaschik V.S. Water is a key molecule of physical factors. Ulaschik // Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. - 2002. - №1. -P.3-8.
13. Engelmann W. Effects of lithium salts on circadian rhythms / W. Engelmann // Chronobiology and psychiatric disorders. - 1987. - PP. 263-289.
14. Geoffroy P.A. Lithium and circadian rhythms / P.A. Geoffroy, B. Etain // The science and practice of lithium therapy. - Springer international publishing. - 2017. - PP. 111-124. - DOI: 10.1007 / 978-3-319-45923-3-6.
15. Noguchi T. Welsh, Lithium effects on circadian rhythms in fibroblast and suprachiasmatic nucleus slices from CRY knockout mice / T. Noguchi, K. Lo, T. Diemer, K. David // Neuroscience letters. - 2016. - P. 49-53. - DOI: doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.030.

Сведения об авторе. Татьяна Алексеевна Замощина – профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Сибирского государственного медицинского университета, старший научный сотрудник Филиала Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», профессор, доктор биологических наук.

УДК 612.4

**СОДЕРЖАНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА И СЕРОТОНИНА В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕСИНХРОНОЗА И
ФИЗИЧЕСКОГО ПЕРЕУТОМЛЕНИЯ В РАЗНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА**

Т.А. Замощина^{1,2}, А.А. Гостюхина¹, К.В. Зайцев¹, О.Б. Жукова¹, М.В.
Светлик², Н.Г. Абдулкина¹, А.А. Зайцев¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский
федеральный научно-клинический центр федерального медико-
биологического агентства»

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ключевые слова: кортикостерон, серотонин, сыворотка крови,
сезонные ритмы, десинхроноз, физическое переутомление.

Аннотация. Целью настоящего исследования являлось изучение
годовой динамики содержания кортикостерона и серотонина в сыворотке
крови крыс после физической нагрузки в условиях светового десинхроноза.

Было установлено, что после темновой депривации и физического
переутомления годовая динамика содержания кортикостерона в сыворотке
крови не претерпевала существенных изменений, в то время как годовая
динамика серотонина существенно оптимизировалась, при этом акрофаза
предшествовала акрофазе ритма кортикостерона. После световой депривации
и физического переутомления годовая динамика содержания серотонина
также оптимизировалась, но в меньшей степени, чем после темновой
депривации, а годовая динамика уровня кортикостерона преобразовывалась в
окологодовую, с акрофазой, следующей за серотониновой. Очевидно,
темновая депривация способствовала синхронизации двух систем организма,
а световая депривация, наоборот, десинхронизации.

**CONTENTS OF CORTYCOSTERON AND SEROTONIN IN THE
SERUM OF RAT BLOOD IN CONDITIONS OF DESINHRONOSIS AND
PHYSICAL OVERFATIGUE IN DIFFERENT SEASONS OF A YEAR**

T.A. Zamoshchina^{1,2}, A.A. Gostyukhina¹, K.V. Zaitsev¹, O.B. Zhukova¹, M.V.
Svetlik², N.G. Abdulkina¹, A.A. Zaitsev¹

¹Siberian Federal science-clinical center of Federal medicobiological agency”,
Russia, Tomsk region, Seversk, Mira street 4

²Siberian State Medical University SSMU, Russia, Tomsk

Key words: corticosterone, serotonin, blood serum, seasonal rhythms, desynchronization, physical overfatigue .

Annotation. The purpose of this study was to study the annual dynamics of the content of corticosterone and serotonin in the blood serum of rats after exercise in conditions of light desynchronization.

It was found that after the dark deprivation and physical overfatigue annual dynamics of serum corticosterone content did not change significantly, while annual dynamics of serotonin was significantly optimized and the acrophase preceded the acrophase of the corticosterone rhythm. After light deprivation and physical overfatigue annual dynamics of serotonin content was also optimized, but to a lesser extent than after dark deprivation, and the annual dynamics of the corticosterone level was converted in circumannual one with acrophase following serotonin. Obviously, dark deprivation contributed to the synchronization of the two systems of a body and light deprivation, on the contrary to desynchronization.

Введение. Тренировочно - соревновательный режим высококвалифицированных спортсменов нередко требует постоянных и быстрых перемещений в различные часовые пояса с разными климатическими и экологическими условиями, что неизменно сопровождается десинхронизацией заложенных эволюцией циркадианных биоритмов физиологических функций [8;14;17].

Известно, что десинхроноз и физическая нагрузка до состояния утомления являются мощными стрессирующими факторами для организма и могут приводить к истощению его адаптивных резерв [15;20;23]. Для обоснования комплекса реабилитационных мероприятий необходимо экспериментальное обоснование их эффективности на адекватных моделях.

Согласно Ф.З. Меерсону (1988), адаптивные возможности любого организма определяются соотношением стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, основными из которых являются глюкокортикоидная и серотонинергическая[15]. Определение уровня кортикостероидов в плазме крови является стандартной процедурой оценки стрессорной нагрузки [15;22]. Некоторые исследователи предлагают способ оценки стрессоустойчивости животных по отношению уровня серотонина в сыворотке крови к количеству лейкоцитов [19]. Известно существование суточной и сезонной динамики содержания кортикостероидов и серотонина в крови животных и людей [1;6;10;16;23;24;26;29]. Выявлена сезонная чувствительность различных видов птиц и млекопитающих к стрессорным

воздействиям [5;27;28]. Однако, сезонные особенности содержания кортикостероидов и серотонина в крови при развитии стрессорных реакций у животных на комбинированные нагрузки практически не изучены.

Целью настоящего исследования являлось изучение годовой динамики содержания кортикостерона и серотонина в сыворотке крови крыс после физической нагрузки в условиях светового десинхроноза.

Методы и организация исследования. Экспериментальное исследование выполнено на 3 группах половозрелых крысах-самцах породы «Wistar» массой 250-280 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде и пище. Эксперименты проводили в первый месяц 4 сезонов года (2012- 2013 гг.).

Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными, не противоречившими Женевской конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных» [21].

Животные каждой группы случайным образом были разделены на 3 подгруппы по 10-20 особей:

- 1) интактные крысы, находившиеся в естественных условиях освещения и не подвергавшиеся никаким воздействиям (10 особей);
- 2) крысы, на которых моделировалось физическое переутомление после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточного освещения (20 особей);
- 3) крысы, на которых моделировалось физическое переутомление после формирования у них экспериментального десинхроноза в виде круглосуточной темноты (20 особей).

Для индукции экспериментального десинхроноза крысы опытных групп в течение 10 суток круглосуточно находились при искусственном ярком освещении 150 лк либо полном затемнении 2–3 лк [11].

Моделью физического переутомления была выбрана методика принудительного плавания крыс до полного утомления [25], которая была нами модифицирована (температура воды 26–28 °С; дополнительный груз 10% от массы тела) [18]. Критерием утомления служили три безуспешные попытки всплыть на поверхность либо отказ от таких попыток с опусканием на дно. Плавательный тест проводился на всех группах животных параллельно в одно и то же время суток (с 10.00 до 11.00 ч) в течение 5 суток подряд сразу после помещения животных из депривированных условий

освещения на естественный режим свет-темнота. В конце эксперимента крыс выводили одномоментным декапитированием под CO₂ наркозом согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным и приказу Минздрава СССР №577 от 12.08.1977 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» [21]. У декапитированных животных собирали кровь в чистую сухую пробирку для получения сыворотки. Определения содержания уровня гормонов кортикостерона и серотонина в сыворотке периферической крови выполняли с помощью иммуноферментного метода [7;13]. Измерения проводили на программируемом фотометре для микрострипов STAR FAX 303 PLUS (США). Процедура выполнения иммуноферментного анализа проводили по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («IBL», Германия).

Статистическая обработка полученных результатов по годовой динамике содержания кортикостерона и серотонина в разных сериях эксперимента обрабатывали с помощью спектрального и косинор-анализов [9].

Результаты исследования и их обсуждение. Как показал спектральный и косинор-анализы, у интактных животных в спектре ритмов содержания кортикостерона в сыворотке крови явно доминировала годовая, т.е. двенадцатимесячная гармоника с акрофазой, приходящейся на май месяц (табл.1).

Таблица 1

Ритмическая организация годовой динамики содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс в условиях десинхроноза и физического переутомления

Группы	Период ритма в месяцах	Мезор, пг/мл	Амплитуда, пг/мл	Акрофаза, месяцы
Интактные	12	73,2±1,5	83,6 (79,9; 87,3)	5,1 (5;5,2)
Свет+Физическая нагрузка (темновая депривация)	12	72,9±1,8	68,3 (60,6; 75,9)	4,8 (4,7;4,9)
Темнота + физическая нагрузка (световая депривация)	11	48,1±8,6 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05	33,8 (1,9; 65,6)	4,4 (1,1;5,1)

Сочетанная нагрузка – темновая депривация и физическое утомление – существенно не влияли на среднегодовое содержание гормона в сыворотке (мезор) и спектр ритмов: превалирующей гармоникой оставалась годовая, но с несколько запаздывающей акрофазой, приходящейся на конец апреля. Косинор-диаграмма показала отсутствие статистически значимых различий между годовыми ритмами интактных животных и животных данной опытной группы. В то же время сочетанная нагрузка в виде световой депривации и физического утомления, наоборот, существенно изменили как мезор, так и спектр ритмов, из которого элиминировала годовая компонента. Она преобразовалась в окологодовую одиннадцатимесячную гармонику с невысокой амплитудой и очень размытой акрофазой, распределяющейся с января по май месяцы. При этом среднегодовое содержание гормона кортикостерона в сыворотке в этих условиях понизилось в 1,5 раза [3].

Следовательно, физическая нагрузка до полного утомления в условиях десинхроноза, вызванного десятисуточным постоянным освещением [12], ликвидировала создавшийся десинхроноз у крыс и оптимизировала гормональную ритмику, поэтому годовой двенадцатимесячный ритм сохранялся и был согласован с внешними гелиогеофизическими факторами. Очевидно, в данном случае повторяющаяся физическая нагрузка в одно и то же время суток становилась внешним захватывающим стрессирующим фактором [12], сначала суточных, а затем и годовых ритмов, учитывая, что последние могут быть производными суточных гармоник [2].

В отличие от этой серии экспериментов, аналогичная физическая нагрузка на фоне десинхроноза, созданного десятисуточной постоянной темнотой, не только не ослабляла десинхроноз, но его усиливала, переводя годовой ритм содержания кортикостерона в сыворотке в окологодовой, свободно текущий и не согласованный с внешними гелиогеофизическими факторами. Известно, что аналогичная ситуация развивается нередко в циркадианной системе, когда возмущающий внешний цикл находится в противофазе с фотопериодом либо не совпадает с эндогенной фазой субъективных суток [12].

Биоритмологический анализ содержания серотонина в сыворотке крови показал, что у интактных животных в спектре ритмов присутствовали равнозначные годовая (12 мес.) и окологодовая (11 мес.) гармоники с акрофазами, приходящимися на середину и конец первого квартала (середина февраля-конец марта) (табл.2), что предвосхищало акрофазу соответствующей гармоники кортикостерона. Сочетанная нагрузка –

темновая депривация и физическое утомление – существенно повлияли на спектр ритмов содержания серотонина в сыворотке крови: превалирующим ритмом остался только годовой с увеличенной на 11% амплитудой, но с несколько запаздывающей акрофазой, приходящейся на конец марта-апрель месяцы (табл.2).

Таблица 2

Ритмическая организация годовой динамики содержания серотонина в сыворотке крови крыс в условиях десинхроноза и физического переутомления

Группы	Период ритма в мес.	Уровень, пг/мл	Амплитуда, пг/мл	Акрофаза, мес.
Интактные	12	41,7 ± 0,9	9,3 (8,1; 10,6)	1,7 (1,0; 2,3)
	11	41,7 ± 0,9	17,6 (15,8; 19,4)	2,1 (1,8; 2,7)
Свет+Физическая нагрузка (темновая депривация)	12	43,7 ± 0,8	9,8 (5,7; 14,0)	2,4 (2; 4,0)
Темнота+Физическая нагрузка (световая депривация)	12	41,6 ± 0,5	5,1 (3,9; 6,3)	1,14 (0,48; 1,5)

Косинор-диаграмма показала статистически значимые различия между годовыми ритмами этого показателя у интактных животных и животных данной опытной группы. Сочетанная нагрузка в виде световой депривации и физического утомления также существенно изменила спектр ритмов, из которого элиминировала окологодовой компонента, но сохранилась годовая составляющая с уменьшенной почти в два раза амплитудой и опережающей акрофазой. И этот ритм согласно косинор-диаграмме статистически значимо отличался от одноименного ритма интактных животных (табл. 2). И в этом случае акрофаза годового ритма серотонина предшествовала акрофазе одноименного ритма кортикостерона.

Следовательно, физическая нагрузка до полного утомления в условиях десинхроноза, вызванного десятисуточным постоянным освещением или затемнением [12], ликвидировала создавшийся десинхроноз у крыс и оптимизировала ритмику серотонина, видимо, сначала суточную, а затем и годовую, поэтому двенадцатимесячный ритм сохранялся и был согласован с внешними гелиогеофизическими факторами [4]. Следует заметить, что наилучшая оптимизация годового ритма наблюдалась в условиях темновой депривации, поскольку его мощность увеличивалась в этих условиях, а в

условиях световой депривации – уменьшалась в сравнении с аналогичным ритмом интактных животных. Обращает на себя внимание тот факт, что среднегодовые уровни серотонина в сыворотке крови крыс в разных условиях не отличались друг от друга.

Таким образом, после темновой депривации и физического переутомления годовая динамика содержания кортикостерона в сыворотке крови не претерпевала существенных изменений и описывалась 12 мес гармоникой, в то время как годовая динамика серотонина существенно оптимизировалась и описывалась не двумя (11 мес. и 12 мес.), а только одной – 12 мес., акрофаза которой предшествовала акрофазе ритма кортикостерона. После световой депривации и физического переутомления годовая динамика содержания серотонина также оптимизировалась, но в меньшей степени, чем после темновой депривации (уменьшилась амплитуда), а годовая динамика уровня кортикостерона преобразовывалась в окологодовую, с акрофазой, следующей за серотониновой. Очевидно, темновая депривация способствовала синхронизации двух систем организма, а световая депривация, наоборот, десинхронизации. По-видимому, усугубление десинхроноза и послужило причиной развития фазы истощения общего адаптационного синдрома, которая проявилась в виде резкого понижения среднегодового уровня кортикостерона в сыворотке в ответ на нагрузку и световую депривацию [3].

Одна из причин такого неоднозначного воздействия на организм крыс двух длительных последовательных стрессорных нагрузок скрыта в разнокачественности экспериментально созданных десинхронозов.

Очевидно, расширение световой фазы (темновая депривация) до максимума в период весеннего равноденствия, соответствуя генетически детерминированной программе роста освещенности, адаптирует животных к последующим физическим нагрузкам до полного утомления, способствует экономизации физических и метаболических ресурсов, ограничивает стресс-реакции. Суживание светлой фазы суток до минимума (световая депривация), конфликтуя с естественной программой роста освещенности, заложенной в геноме крыс, сохраняло стресс-реакции.

Другая причина возможно, состоит в двустороннем влиянии каждой стрессирующей нагрузки на результативность друг друга. По-видимому, не только десинхроноз влияет на стресс-последствия физической нагрузки, но и последняя, повторяясь каждые 24 ч в течение 5 суток, выступает в качестве внешнего цикла, захватывающего ритмы организма и оптимизирующего их.

Вторично, через обратные связи, сформированная новая ритмика воздействует на стресс-реакции после физической нагрузки. Во всяком случае, такая возможность нами продемонстрирована на примере наилучшей оптимизации годовой гармонии кортикостерона со стороны стресс-реализующей и серотонина со стороны стресс-лимитирующей систем после темновой депривации. Очевидно, десятидневные световые десинхронозы адаптируют организм животных к последующему стрессу в виде физического переутомления, при этом физическая нагрузка в течение 5 дней ликвидирует созданный десинхроноз, причем степень выраженности последнего эффекта определяется направлением фазового сдвига экспериментального десинхроноза.

Литература

1. Ветрова Л.Ю. Динамика гистамина и серотонина в крови и моче коров в зависимости от физиологического состояния и некоторых факторов внешней среды: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук. – М., 2004. Гвиннер Э. Циркануальные системы // Биологические ритмы : в 2 т. / под ред. Ю. Ашоффа, Н. А. Агаджаняна. – М. : Мир, 1984. – Т. 2. – С. 55–81.
2. Гостюхина А.А. Сезонные особенности содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях светового десинхроноза / А.А. Гостюхина, К.В. Зайцев, Т.А. Замощина, О.Б. Жукова, М.В. Н.Г. Светлик, Абдулкина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т.102. №1. – С. 50-55.
3. Гостюхина А.А. Уровень серотонина в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях светового десинхроноза в разные сезоны года / А.А. Гостюхина, Т.А. Замощина, К.В. Зайцев, О.Б. Жукова, М.В. Светлик, Н.Г. Абдулкина, Зайцев А.А. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. № 9. – С. 1082-1088.
4. Гуралюк В.М. Вплив фотоперіоду на циркадіанні ритми секреції кортикостерону в стресованих щурів // Буковинський медичний вісник. – 2006. – 10 (4). – С. 37-40.
5. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И. И. Дедов, В. И. Дедов. – М. : Медицина, 1992. – 256 с.
6. Долгова В.В., Меньшикова В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
7. Ежов С.Н. Хронофизиология географических перемещений. – Владивосток: Изд-во ДВГАЭУ, 2003. – 74 с.

8. Ерошенко В.М. Пакет прикладных программ косинор-анализ и методические указания по его использованию. Алгоритмы и программы. / В.М. Ерошенко, А.А. Сорокин // Информатизационный бюллетень ГФАП – СССР. – 1980. – 70(1). - С. 5–9.
9. Завьялов Е.Л. Стресс и территориальная организация локального поселения водяной полевки / Е.Л. Завьялов, Л.А. Герлинская, Л.Е. Овчинникова, В.И. Евсиков // Зоол. журнал. – 2007. – 2(1). – С.242–251.
10. Замощина, Т.А. Лития оксibuтират и ритмическая структура активно-поискового поведения и температуры тела крыс в условиях постоянного освещения // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – № 63(2). – С. 12 –15.
11. Замощина, Т.А. Особенности суточной динамики содержания натрия, калия, кальция и лития в крови, мозге крыс в зависимости от сезона года и режима освещения / Т.А. Замощина, Е.В. Иванова // Вестник Оренбургского государственного университета. –2006.– №12 приложение 2(62).–С.104-106.
12. Круглов, С.В. Основы метода иммуноферментного анализа / С. В. Круглов. – М. : Московский государственный медико-стоматологический университет, 2010. – 58 с.
13. Матюхин, В.А. Рекомендации по прогнозированию и профилактике десинхронозов (хронофизиологические аспекты географических перемещений) / В.А. Матюхин, А.А. Путилов, С.Н. Ежов. – Новосибирск: Изд-во СО АМН СССР, 1984. – 50 с.
14. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
15. Овчаренко, Н.Д. Биоритмы эндокринных желез марала / Н.Д. Овчаренко. – Барнаул.: Изд-во АГАУ, 2004. – 95 с.
16. Оптимизация психофункционального состояния спортсменов при предельных физических нагрузках в жарком климате с помощью дополнительного мертвого пространства / И.Н. Солопов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8. – С. 900–904.
17. Патент № 2617206, Российской Федерации МПК G09В 23/28 (2006/01), Способ моделирования физического переутомления у крыс в условиях десинхронозов / Гостюхина А.А. (RU), Зайцев К.В. (RU), Замощина Т.А. (RU), Светлик М.В. (RU), Жукова О.Б. (RU), Абдулкина Н.Г. (RU), Зайцев А.А. (RU), Воробьев В.А. (RU). – № 2015133700; заяв. 11.08.2015; опубл. 21.04.2017 бюл. № 12. – 7 с.
18. Патент РФ № 1745209 СССР. А61В10/10, 07.07.1992. Педенко Э.П.,

Хрипаченко И.А., Якубенко Е.Д., Ковальчук Н.В., Зинкович И.И. Способ отбора животных в хронический эксперимент. Патент России № 4843661/14 1990. бюл. № 25.

19. Румянцева Э.Р. Спортивная подготовка тяжелоатлетов. Механизмы адаптации / Э.Р. Румянцева, П. С. Горулев. – М.: Теория и практика физической культуры. – 2005. – 260 с.

20. РФ ГОСТ Р-53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Изд-во Стандартиформ, 2010.

21. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медгиз, 1960. – 254 с.

22. Степанова С.И. Космическая биоритмология / С.И. Степанова, В.А. Галичий // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 266-298.

23. Черкасова О. П. Пролонгированный лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерон-сульфата // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 1. – С. 35–37.

24. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский. – Челябинск: ЧГПУ, 2000. – 112 с.

25. Charnay Y. Brain serotonergic circuitries / Y. Charnay, L. Léger // Dialogues in Clin. Neuros. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 471–486.

26. El-Merahbi R. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis / El-R. Merahbi, M. Luffler, A. Mayer, G Sumara // FEBS Letters. – 2015. – Vol. 589. – P.1728-1734.

27. Newman E.M. Corticosterone and dehydroepiandrosterone in songbird plasma and brain: effects of season and acute stress / E.M. Newman, K.K. Soma // Eur. J. Neurosci. – 2009. – 29(9). – P. 1905–1914.

28. Versteeg R. Serotonin, a possible intermediate between disturbed circadian rhythms and metabolic disease / R.Versteeg, M. Serlie, A. Karlsbeek, S. la Fleur // J. Neuros. – 2015. – № 301. – P. 155-167.

References

1. Vetrova L.Yu. The dynamics of histamine and serotonin in blood and urine of cows in dependence on the physiological state and certain environmental factors: Author's abstract. dis. cand. biol. sciences. – М., 2004.

2. Gwinner E., Circannual Systems //Biological Rhythms, / Edited by Yu. Ashoff, N.A. Aghajanyan. In 2 volumes. М. Mir. – 1984. – Vol.2. – P. 55-81.

3. Gostyukhina A.A. Seasonal features of the content of corticosterone in the blood serum of rats after physical overfatigue in conditions of light

- desynchronosis / A.A. Gostyukhina, K.V. Zaitsev, T.A. Zamoschina, O.B. Zhukova, M.V. Svetlik, N.G. Abdulkina // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova. –2016. – Vol.102. no.1. – P. 50-55.
4. Gostyukhina A.A. The level of serotonin in the blood serum of rats after physical overfatigue under conditions of light desynchronosis in different seasons of the year / A.A. Gostyukhina, T.A. Zamoschina, K.V. Zaitsev, O.B. Zhukova, M.V. Svetlik, N.G. Abdulkina, A.A. Zaitsev // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im.I.M. Sechenova. – 2016. – Vol. 102. no. 9. – P. 1082-1088.
5. Guraluk V.M. Effect of photoperiod on the circadian rhythm of corticosterone secretion in stressed rats // Bukovinsky medichny visnik.–2006.–10(4).–P. 37-40.
6. Dedov I.I. Biorhythms of hormones/ I.I. Dedov, V.I. Dedov. M. : Medicine, 1992. – 256 p.
7. Dolgova V.V. Clinical laboratory diagnostics: national guide: in 2 volumes / V.V. Dolgova, V.V. Menshikova. - M. : GEOTAR-Media, 2012. – 928 p.
8. Ezhov S.N. Chronophysiology of geographical moves. – Vladivostok: Publishing house of DVGAEU, 2003. – 212 p.
9. Eroshenko V.M. Package of applied programs “cosinor analysis and guidance on its use Algorithms and programs / V.M. Eroshenko, A.A. Sorokin // Informatizatsionny bulletin of GFAP USSR. – 1980.70 (1). – P.5-9.
10. Zavyalov E.L. Stress and territorial organization of the local settlement of the water voles / E.L. Zavyalov, L.A. Gerlinskaya, L.E. Ovchinnikova, V.I. Evsikov //Zool. zhurnal. – 2007. – 2 (1). – P.42-251.
11. Zamoschina T.A. Lithium oxybutyrate and rhythmic structure of active-search behavior and body temperature of rats under conditions of constant illumination // Exper. i klin, pharmacol. – 2000. – №63 (2). – P. 12 -15.
12. Zamoschina T.A. Features of daily dynamics of sodium, potassium, calcium and lithium content in the blood, and brain of rats in dependence on year season and lighting regime / T.A. Zamoschina, E.V. Ivanova // Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo Universiteta. – 2006. – Vol.12 Annex 2 (62). – P. 104-106.
13. Kruglov S.V. The basis of the method of enzyme analisis / S.V.Kruglov. – M.: Moscovskiy gosudarstvenny mediko-stomatologicheskiy universit, 2010. – 58 p.
14. Matyukhin V.A. Recommendations for prediction and prevention of desynchronosis (chronophysiological aspects of geographical moves) / V.A.

Matyukhin, A.A. Putilov, S.N. Ezhov. – Novosibirsk: Publishing House of SO AMN USSR, 1984. – 50 p.

15. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Adaptation to stressful situations and physical loads / Meerson F.Z., Pshennikova M.G.- M.: Publishing House Meditsina, 1988. – 253 p.

16. Ovcharenko N.D. Biorhythms of the endocrine glands of the maral / Ovcharenko N.D. Barnaul. : Publishing house AGAU, 2004.

17. Optimization of the psycho-functional state of athletes under extreme physical loads in hot climates with the help of additional dead space / Solopov I.N., Kamchatnikov A.G., Sentyabrev N.N., Gorbaneva E.P. // *Fundamentalnye issledovaniya*. – 2013. – no. 8. – P. 900-904.

18. Patent no. 2617206, the Russian Federation IPC G09B 23/28 (2006/01), A method for modeling physical overfatigue in rats under conditions of desynchronosis / Gostyukhina A.A.(RU), Zaitsev K.V. (RU), Zamoschina T.A. (RU), Svetlik M.V. (RU), Zhukova O.B. (RU), Abdulkina N.G. (RU), Zaytsev A.A. (RU), Vorobiev V.A. (RU). - no. 2015133700; Application . 08/11/2015; publ. 04/21/2017 bull no. 12.

19. Patent of the Russian Federation no. 1745209 of the USSR. A61B10 / 10, 07.07.1992. Pedenko EP, Khripachchenko IA, Yakubenko ED, Kovalchuk NV, Zinkovich II The method of selecting animals in a chronic experiment. Patent of Russia No. 4843661/14 1990. Bul. № 25.

20. Rumyantseva E.R. Sports training for weightlifters. Mechanisms of adaptation / E. R. Rumyantseva, PS Gorulev. – M. : Theory and practice of physical culture, 2005. – 260 p.

21. RF GOST R-53434-2009 Principles of good laboratory practice. M. : Publishing House Standartinform, 2010.

22. Selye G. Essays on the Adaptive Syndrome / Selye G. – M. : Publishing House Medgiz, 1960. – 254 p.

23. Stepanova S.I. Cosmic biorhythmology. / S.I. Stepanova, V.A. Galichy // *Chronobiology and chronomedicine* / Ed. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. – M. : Publishing House Triada-X, 2000. – P. 266-298.

24. Cherkasova O.P. Long-acting limiting stress-reactivity-effect of dehydroepiandrosterone sulfate // *Bul. experiment. biology i meditsine*. – 2006. – Vol. 141, no. 1. – P. 35-37.

25. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism / Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. – Chelyabinsk: Publishing house of CSPU, 2000. – 112c.

26. Charnay Y. Brain serotonergic circuitries / Y. Charnay, L. Léger // *Dialogues in Clin. Neuros.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 471–486.
27. El-Merahbi R. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis / El-R. Merahbi, M. Luffler, A. Mayer, G Sumara // *FEBS Letters.* – 2015. – Vol. 589 . – P.1728-1734.
28. Newman E.M. Corticosterone and dehydroepiandrosterone in songbird plasma and brain: effects of season and acute stress / E.M. Newman, K.K. Soma // *Eur. J. Neurosci.* – 2009. – 29(9). – P. 1905–1914.
29. Versteeg R. Serotonin, a possible intermediate between disturbed circadian rhythms and metabolic disease / R.Versteeg, M. Serlie, A. Karlsbeek, S. la Fleur // *J. Neuros.* – 2015. – № 301. – P. 155-167.

Сведения об авторах. **Татьяна Алексеевна Замощина** – профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск), старший научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск), доктор биологических наук, профессор; **Алена Анатольевна Гостюхина** – научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск), кандидат биологических наук; **Константин Васильевич Зайцев** – руководитель экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск), кандидат медицинских наук; **Оксана Борисовна Жукова** – ведущий научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий Филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального

государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск), доктор медицинских наук; **Михаил Васильевич Светлик** – доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения, доцент кафедры физиологии человека и животных Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск), кандидат биологических наук; **Наталья Геннадьевна Абдулкина** – заместитель генерального директора по научно-клинической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск), доктор медицинских наук; **Алексей Александрович Зайцев** – директор Филиала «Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», кандидат медицинских наук.

612.1+612.9+796

ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОМПОНЕНТЫ В ФЕНОТИПИЧЕСКУЮ ДИСПЕРСИЮ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ В НОРМЕ, СПОРТЕ И ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Р. М. Заславская, М.М. Тейблум

Институт космических исследований РАН

Ключевые слова: циркадианные ритмы, генетика, близнецовый метод.

Цель работы: близнецовые и биоритмологические исследования для определения механизмов, лежащих в основе формирования циркадианных ритмов в норме, спорте и ГБ 1 ст.

Аннотация. Представлены результаты близнецовых и биоритмологических исследований в группах подростков, спортсменов и больных ГБ 1 стадии. Установлено наличие циркадианных ритмов параметров электромеханической и гемодинамической функций сердца в условиях равнины и средне- и высокогорной гипоксии. Отмечена десинхронизация этих ритмов в горных условиях. У больных ГБ 1 стадии циркадианная ритмичность показателей гемодинамики и экскреции

катехоламинов была нарушена. Ведущая роль генетической компоненты определялась в формировании циркадианных ритмов показателей гемодинамики, отдельных параметров электромеханической функции сердца и экскреции норадреналина.

CONTRIBUTION OF THE GENETIC COMPONENT TO THE PHENOTYPIC DISPERSION OF CIRCADIAN RHYTHMS IN NORM, SPORT AND WITH HYPERTENSION DISEASE

R.M. Zaslavskaya, M.M. Teiblyum

Space Research Institute of RAS, Moscow, Russia

Key words: circadian rhythms, genetic component, twins method.

Annotation. The aim paper: twins and biorhythmological investigations for determination of mechanisms in base of circadian rhythms formation in norm, sport and arterial hypertension.

Results: There were presented materials of twins and biorhythmological investigations in groups of teenagers, sportsmens and patients with hypertonic disease (HD) , stage 1. Circadian rhythms of electromechanical and hemodynamical functions in conditions of plate, middle- and high- mountains hypoxia were determined. Desynchronization of these rhythms in mountains were established. In patients with HD stage 1 circadian rhythmicity of hemodynamics and catecholamines excretion were disturbed. The main role of genetic component was put up in circadian rhythms of hemodynamical function, same parameters of electromechanical heart functions and noradrenalin excretion.

Введение. Как известно, ритмичность является фундаментальным свойством живых систем, что обеспечивает их адаптацию к внешней среде обитания. Нам представлялось целесообразным рассмотреть проблему механизмов, обеспечивающих цикличность различных физиологических функций. Наиболее адекватно для этих целей может быть использован близнецовый метод (один из основных методов медицинской генетики) в сочетании с биоритмологическим. В 2017 г. Нобелевскую премию в области физиологии и медицины присудили американским учёным Джефффри Холлу, Майклу Янгу, Майклу Росбашу за открытие в дрозофилах гена, который с ассоциированным с ним белком PER, обладает свойством водителя ритма. Ранее в наших клинических условиях и спортивных коллективах проводились исследования на моно- и дизиготных близнецах для выяснения роли генетической конституции в формировании циркадианных ритмов [3-8].

Целью настоящей работы являлось определение удельного вклада генетической и внешнесредовых компонент в формировании циркадианных ритмов электромеханической и гемодинамической функции сердца и экскреции катехоламинов у моно- и дизиготных близнецов-подростков (в самый критический период онтогенеза), взрослых спортсменов-близнецов в условиях равнины, среднегорья и высокогорья и близнецов , больных гипертонической болезнью 1-й стадии.

Методы и организация исследований. Исследования проводились в следующих группах близнецов: 40 пар здоровых подростков 13-16 лет (все мальчики), 13 пар здоровых спортсменов в возрасте 20-63 лет (10 пар женщин и 3 пары мужчин) и 27 пар близнецов, больных гипертонической болезнью (ГБ) 1-й стадии в возрасте от 19 до 55 лет. Среди 40 пар подростков 17 пар были признаны монозиготными и 23 пары- дизиготными . Из 13 пар здоровых взрослых спортсменов 7 пар признаны монозиготными и 3 пары - дизиготными близнецами. В группе 27 пар больных ГБ были 19 пар моно- и 8 пар дизиготных близнецов. Зиготность определяли методами анализа количественных признаков, используемых в близнецовых исследованиях [1,2]. К ним относятся методы антропоскопии, антропографии, дерматоглифики по Сименсу. В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные способы исследования, включая ЭКГ, ФКГ, мониторинг артериального давления (АД), ЭХОКГ, венозную окклюзионную плетизмографию, определение катехоламинов в моче. Исследования проводились 7-8 раз в сутки. Анализ полученной информации осуществляли методами вариационной статистики и индивидуальным и групповым косинор-анализом [9]. Для каждого исследуемого показателя кровообращения вычисляли на каждый час измерения коэффициенты внутривариабельности корреляции в группах моно- и дизиготных близнецов по формуле Хольцингера [2]. Для выяснения соотносительной роли генотипа и среды в формирование циркадианной ритмичности основных параметров электромеханической и гемодинамической функций сердечно-сосудистой системы у подростков были проведены исследования в группе из 40 пар моно- и дизиготных близнецов в условиях равнины, средне- и высокогорной гипоксии.

Результаты исследований и их обсуждение. Исследования в условиях равнины показали что с 95% достоверной вероятностью установлено наличие суточных ритмов длительности внутрипредсердной (P), атриовентрикулярной (интервал P-Q), внутрижелудочковой

проводимости (комплекс QRS), электрической систолы (интервал Q-T) и электрической диастолы (интервал T-Q) у здоровых подростков. Анализ распределения индивидуальных акрофаз позволил выявить ночной тип суточного ритма P, интервалов P-Q, Q-T, T-Q с регистрацией акрофаз в периоде ночного сна (с 22 ч. до 7 ч. 30 мин.)

Анализ результатов изучения суточных колебаний показателей фазовой структуры сердечного цикла у здоровых подростков в условиях равнины позволил установить с 95% доверительной вероятностью суточные ритмы продолжительности фаз Ас, Іс, Е, систолы механической (Sm) и общей систолы (So), механической диастолы (интервал ІІ-І тон), сердечного цикла (R-R). ЧСС и АД у взрослых спортсменов и здоровых подростков, проживающих на равнине, характеризуются суточной ритмичностью с максимумом в дневные и минимумом в ночные часы. У 20% спортсменов и у 25% здоровых подростков наблюдается внешнее и внутреннее рассогласование индивидуальных суточных ритмов интегральных показателей гемодинамики. Последнее может свидетельствовать о наличии в популяции здоровых подростков лиц с различной степенью зрелости циркадианной структуры кровообращения. Для изучения вопросов хронобиологической адаптации сердечно-сосудистой системы к средне- и высокогорной гипоксии была исследована суточная динамика ЧСС, АД и показателей электромеханической функции сердца у 20 пар подростков-близнецов во время учебно-тренировочного сбора в посёлке Терскол (Кабардино-Балкарская республика), расположенном на высоте 2100 м над уровнем моря (Суслов М.Г., 1981). Исследования параметров гемодинамики проводили в 1-е, 12-е и 24-е сутки пребывания в среднегорье. После 19 суток пребывания в среднегорье 30 подростков-близнецов совершали восхождение на высоту 4200 м над уровнем моря, где были обследованы в течение суток. На 5, 9, 16, 22-е сутки подростки поднимались на высоту 2500, 3000 и 3200 м над уровнем моря.

Биоритмологические исследования, проведенные в 1-е сутки пребывания в среднегорье, позволили выявить изменения суточной ритмичности электрической активности сердца у подростков. Это проявилось отсутствием среднегрупповых суточных колебаний длительности интервалов P-Q, T-Q, смещением акрофаз ритма комплекса QRS на ночные часы, а интервала Q-T на дневные часы, снижением среднесуточного уровня длительности интервала Q-T, P-Q, T-Q и снижением частоты внешней синхронизации суточных ритмов длительности комплекса QRS.

Исследования показали, что наиболее напряжённая приспособительная перестройка электрической активности сердца наблюдалась в течение 1-х 12 суток пребывания в среднегорье. Анализ результатов изучения суточной динамики показателей фазовой структуры сердечного цикла у подростков в условиях среднегорья позволил установить наиболее существенные изменения суточной периодичности длительности E, Sm, So в 1-е сутки. Суточная ритмичность длительности T, Ac, интервала 11-1тон и R-R претерпевала максимальные изменения на протяжении 1-х 12 суток пребывания в среднегорье. Это может свидетельствовать о неодинаковой скорости синхронизации суточной ритмичности отдельных показателей механической активности сердца в условиях среднегорья. У 70% обследованных в 1-е сутки адаптации к среднегорью имела место внутренняя и внешняя рассогласованность ритмов АДс, АДд, АДср, ритмичности ЧСС и АД. Это проявляется смещением акрофаз, изменениями величины амплитуды колебаний и мезора ритмов и в десинхронизации индивидуальных суточных ритмов ЧСС и АД.

В условиях высокогорья отмечались разнонаправленные сдвиги суточной динамики ЧСС и АД. Это проявлялось устойчивом положением акрофазы суточного ритма ЧСС при существенном повышении среднесуточного уровня ЧСС и стабилизации на уровне возрастной нормы мезора АД наряду со смещением акрофазы ритмов АДс, АДд, АДср на вечерние и ночные часы. Динамика соотношений генетической и внешнесредовых компонент в фенотипической дисперсии продолжительности P на протяжении суток практически повторяла фоновую. Изучение индивидуальной изменчивости продолжительности интервала атриовентрикулярной (P-Q) проводимости на протяжении суток на равнине позволило установить почти равноценную роль генотипа и среды в утренние часы. В дневное время и ночью преобладали средовые влияния, а в вечернее время несколько превалировала наследственная компонента. В 1-е сутки адаптации к среднегорью фенотипическая вариабельность продолжительности интервала P-Q в утренние часы примерно в равной мере была обусловлена удельным вкладом генотипа и среды. Днём, вечером и ночью индивидуальные колебания продолжительности P-Q в значительной степени были подвержены внешнесредовым влияниям.

Формирование продолжительности внутрижелудочковой проводимости (комплекс QRS) на равнине зависело от преобладающего воздействия генетических факторов в утренние, вечерние и ночные часы.

Днём удельный вклад генетической и средовых компонентов был примерно одинаков. Как и на равнине, в 1-е и 12-е сутки пребывания в среднегорье преобладала соотносительная роль генетической компоненты в фенотипической дисперсии длительности комплекса QRS в утренние, вечерние и ночные часы. Днём и вечером индивидуальная вариабельность продолжительности комплекса QRS почти в равной мере была обусловлена соотносительным вкладом генетической и средовых компонент.

Исследования показали, что наиболее напряжённая приспособительная перестройка электрической активности сердца происходит в течение первых 12 суток пребывания в среднегорье. Анализ результатов изучения суточной динамики показателей фазовой структуры сердечного цикла у подростков в условиях среднегорья позволил установить наиболее существенные изменения суточной периодичности длительности E, Sm, So в 1-е сутки. Суточная ритмичность длительности T, Ac, интервала 11-1тон и R-R претерпевала максимальные изменения на протяжении 1-х 12 суток пребывания в среднегорье. Это может свидетельствовать о неодинаковой скорости синхронизации суточной ритмичности отдельных показателей механической активности сердца в условиях среднегорья.

В процессе адаптации к среднегорью происходит рассогласование суточной ритмичности ЧСС и АД. В условиях высокогорья отмечались разнонаправленные сдвиги суточной динамики ЧСС и АД. Соотношение удельного вклада генотипа и среды в формирование длительности некоторых показателей фазовой структуры сердечного цикла, как и параметров электрической активности сердца, подвержены суточной динамике, что свидетельствует о различной чувствительности звеньев механической активности сердца к внешнесредовым воздействиям в разное время суток у здоровых подростков, живущих на равнине.

Наиболее существенные изменения суточной ритмичности ЧСС и АД наблюдаемые в 1-е сутки адаптации к среднегорью, были обусловлены увеличением соотносительной роли экзогенных влияний. В условиях высокогорной гипоксии индивидуальные колебания ЧСС находились под значительным генетическим контролем днём и вечером. АДс, АДд, АДср, АДп как в условиях равнины, так и в условиях средне- и высокогорной гипоксии находятся под жестким генетическим контролем. У близнецов, больных ГБ 1 стадии, установлено наличие циркадианных ритмов АДс и АДср с акрофазами в поздние вечерние и ночные часы. Для АДд характерен 12-ти часовой период ритма с акрофазами в 9 и 19 часов. Установлена

ведущая роль генетической компоненты в формировании циркадианных ритмов АД и ряда параметров электромеханической функции сердца и экскреции норадреналина.

В вариабельности ЧСС на протяжении суток ведущая роль принадлежала внешнесредовым факторам. Лишь в 15 ч и в полдень вклад генетического и внешнесредовых факторов в формирование уровня ЧСС оказался примерно равным. Согласно данным усреднено-группового косинор-анализа, не обнаруживается закономерного суточного ритма важнейших параметров центральной гемодинамики – УОС и МОС, УИ и СИ – у близнецов, больных ГБ 1 стадии. Формирование уровня и суточных колебаний остальных параметров центральной и периферической гемодинамики на протяжении суток в основном обуславливается влиянием факторов внешней среды. В отдельные часы суток вклад генетической компоненты и внешнесредовых факторов в фенотипическую вариабельность некоторых показателей кровообращения равноценен. Установлен суточный ритм экскреции адреналина с акрофазой в 14 ч 30 мин. Максимум экскреции адреналина предшествовал акрофазе АДс, АДд, АДп, почти полностью совпадая с акрофазой ЧСС. Соотносительная роль генетической конституции несколько превалировала в 15 и 18 ч. В остальные часы суток средовые влияния преобладали, либо их вклад и роль наследственности были равноценны. Согласно данным косинор-анализа, выявлялся суточный ритм экскреции норадреналина с акрофазой в 17 ч. В реализации суточных колебаний экскреции норадреналина в поздние утренние, дневные и поздние вечерние часы высока роль наследственности, а в ранние утренние, вечерние и, особенно, ночные часы значительно возрастает роль внешнесредовых факторов. Экскреция ДОФА характеризуется суточным ритмом с акрофазой в 15 ч. 15 мин. Последняя предшествовала акрофазе АДс, АДср, АДп. Выявлено преобладание вклада средовых факторов в формировании уровня экскреции ДОФА в течение суток. Определялся суточный ритм дофамина с акрофазой в 17 ч. 15 мин. В формировании уровня экскреции дофамина на протяжении суток отмечена ведущая роль факторов среды.

Заключение. В результате биоритмологических и близнецовых исследований установлены циркадианные ритмы параметров электромеханической и гемодинамической функций сердца как на равнине, так и в условиях средне- и высокогорной гипоксии.

Выявлено нарушение синхронизации ритмов параметров электромеханической функции сердца в виде смещения акрофаз их

длительности с ночных часов на дневные, изменением величины амплитуд и мезоров в первые 12 суток пребывания в среднегорье и в высокогорье.

Отмечено рассогласование циркадианных ритмов ЧСС и АД в условиях средне- и высокогорной гипоксии.

Установлена ведущая роль генетической компоненты в формировании циркадианных ритмов АДс, АДд, АДср, АДп как на равнине, так и в условиях средне- и высокогорной гипоксии.

У близнецов, больных ГБ 1 стадии, отмечалась десинхронизация ритмов ЧСС, АДс, АДд, АДср, АДп со смещением акрофаз в поздние вечерние часы.

Установлено наличие циркадианных ритмов адреналина, норадреналина, ДОФА, дофамина с определением акрофаз либо совпадающих с акрофазами АД, либо перед ними. Генетическая компонента была доминирующей преимущественно в циркадианном ритме АД, АДс, АДср и экскреции норадреналина.

Литература

1. Гофман-Кадочников П.Е. Методы вычисления основных параметров, используемых при близнецовом анализе / П.Е. Гофман-Кадочников, Е.Т. Лильин // Очерки близнецовых исследований.–М., Медицина. 1980. - С. 7-39.
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман – Кадочников П.Б. Медицинская генетика для врачей / Е.Т. Лильин, Е.А. Богомазов, Гофман – П.Б. Кадочников. - Медицинская // М.: Медицина. – 1983. -144 с.
3. Заславская Р.М. О механизмах формирования суточного ритма кровообращения / Заславская Р.М., Олевский И.Х. // Очерки близнецовых исследований. –М., Медицина. –1980.- С. 142-158.
4. Заславская Р.М. Роль генетической конституции в формировании величины и суточных колебаний уровня основных параметров кровообращения у больных ранними стадиями гипертонической болезни / Заславская Р.М., Олевский И.Х., Дуда С.Г. // Предболезнь-болезнь-выздоровление. – М., 1981. Ч.1. –С. 214-215.
5. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хроноterapia заболеваний сердечнососудистой системы / Р.М. Заславская. – М., Медицина. 1991.– 320с.
6. Заславская Р.М. Близнецовый метод исследования - перспективный методический приём в клинической фармакологии / Р.М. Заславская, Р.Д. Золотая, Е.Т. Лильин // Тезисы 3-го всесоюзного симпозиума: Близнецовый метод в биологии, медицине, спорте. Научный совет АН СССР по проблеме генетики и селекции - Винница 1984. - С. 35-39.

7. Заславская Р.М. Особенности генетической детерминации суточных колебаний уровня артериального давления в подростковом возрасте / Р.М. Заславская, М.Г. Суслов // Тезисы 3-го всесоюзного симпозиума: Близнецовый метод в биологии, медицине, спорте. Научный совет АН СССР по проблеме генетики и селекции. – Винница, 1984 .- С. 39-40.
8. Олевский И.Х. Близнецовый метод в изучении механизмов формирования суточного ритма кровообращения и экскреции катехоламинов при гипертонической болезни / И.Х. Олевский, Р.М. Заславская // Тезисы 3-го всесоюзного симпозиума: Близнецовый метод в биологии, медицине, спорте. Научный совет АН СССР по проблеме генетики и селекции. – Винница, 1984. - С. 95 .
9. Halberg F. Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor and amplitude hypertension in apparently healthy men / F. Halberg, G. Cornelissen // Chronobiologia.– 1984. –Vol. 11, № 2.–P. 275-298.

References

1. Gofman-Kadochnikov P.E. Methods for calculating the basic parameters used in the twin analysis / P.E. Hoffman-Kadochnikov, E.T. Lil'in // Essays on twin studies .- М., Medicine. 1980. - P. 7-39.
2. Lilin E.T., Bogomazov EA, Hoffmann - P.Kadochnikov. Medical genetics for doctors / E.T. Lil'in, E.A. Bogomazov, Hoffmann - P.B. Kadochnikov. - Medical // М.: Medicine. - 1983. -144 p.
3. Zaslavskaya R.M. On the mechanisms of the formation of circadian rhythm of circulation / Zaslavskaya RM, Olevsky I.Kh. / / Essays on twin studies. -М., Medicine. -1980.- P. 142-158.
4. Zaslavskaya R.M. The role of the genetic constitution in the formation of the magnitude and diurnal variations in the level of the main circulatory parameters in patients with early stages of hypertensive disease / R.M. Zaslavskaya, I.Kh. Olevsky, S.G. Duda // Pre-illness-illness-recovery. - М., 1981. Part 1.- P. 214-215.
5. Zaslavskaya R.M. Chronodiagnosics and chronotherapy of diseases of the cardiovascular system. Zaslavskaya. - М., Medicine. 1991.-320 p.
6. Zaslavskaya R.M. The twin method of research is a promising methodical method in clinical pharmacology / R.M. Zaslavskaya, R.D. Zolotaya, E.T. Lil'in // Theses of the 3rd All-Union Symposium: The Twin Method in Biology, Medicine, Sports. Scientific Council of the USSR Academy of Sciences on the problem of genetics and breeding - Vinnitsa 1984, P. 35-39.
7. R. Zaslavskaya. Peculiarities of genetic determination of diurnal fluctuations in blood pressure level in adolescence / R.M. Zaslavskaya, M.G. Suslov // Theses of

the 3rd All-Union Symposium: The Twin Method in Biology, Medicine, Sports. Scientific Council of the USSR Academy of Sciences on the problem of genetics and breeding. - Vinnitsa, 1984. - P. 39-40.

8. Olevsky I.Kh. The twin method in the study of the mechanisms of the formation of circulatory rhythm and excretion of catecholamines in hypertensive disease / I.Kh. Olevsky, R.M. Zaslavskaya // Theses of the 3rd All-Union Symposium: The Twin Method in Biology, Medicine, Sports. Scientific Council of the USSR Academy of Sciences on the problem of genetics and breeding. - Vinnitsa, 1984. - P. 95.

9. Halberg F. Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor and amplitude of hypertension in apparently healthy men. F. Halberg, G. Cornelissen // Chronobiologia. - 1984. - Vol. 11, No. 2. - P. 275-298.

Сведения об авторах. **Рина Михайловна Заславская** - главный специалист Института космических исследований, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru, тел. 89166139346; **Михаил Менделеевич Тейблум** - ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, кандидат биологических наук, e-mail:misha@tejblum.pp.ru, тел. 89162136595.

УДК 612.6

ХРОНОБИОЛОГИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

С.В. Иванов

ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Медицинский институт, Сыктывкар, Россия

Ключевые слова: микробиом, микробиота цервикального канала, сроки гестации, цирканнуальный ритм, новолуние, полнолуние, гравитационный пейсмекер, апогей, перигей.

Аннотация. Высокотехнологичные методы исследования микробиома человека обеспечили исчерпывающую «перепись» аутомикрофлоры ключевых локаций, включая цервикальный канал. Но для мониторинга долгосрочной динамики микробного пейзажа конкретной локации более адекватны рутинные микробиологические инструменты. В литературе нет данных о закономерностях изменчивости цервикальной микробиоты в период гестации в контексте цирканнуальных и «лунных» ритмов. На материале базы данных по 1531 женщинам, наблюдавшимся на малых сроках беременности, собранной нами в 1998-1999 годах, установлены искомые закономерности. Для многих из 16 исследованных штаммов микробиоты

цервикального канала максимумы и минимумы цирканнуального ритма показателя частоты выявления приходятся на февраль и август. А для *E.coli* – на лунные сизигии, и более выражено – в дни апогеев и перигеев.

CHRONOBIOLOGY OF CERVICAL MICROBIOT IN THE PERIOD OF GESTATION

S.V. Ivanov

Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Medical Institute, Syktyvkar, Russia

Key words: microbiom, microbiot of the cervical canal, timing of gestation, circannual rhythm, new moon, full moon, gravitational pacemaker, apogee, perigee.

Annotation. High-tech methods for studying human microbiom provided an exhaustive «census» of the automicroflora of key locations, including the cervical canal. But routine microbiological tools are more adequate for monitoring the long-term dynamics of the microbial landscape of specific locations. There is no data in the literature on the regularities of the variability of the cervical microbiot during gestation in the context of circannual and «lunar» rhythms. On the basis of the data base for 1531 women, observed at small gestational age, collected by us in 1998-1999, the required regularities are established. For many of the 16 strains of the cervical canal microbiot studied, the maxima and minima of the circannual rhythm of the detection frequency index fall in February and August. And for *E. coli* - on lunar syzygy, and more pronounced - in the days of apogee and perigee.

Введение. Ко времени завершения реализации проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) в 2012 году [14], его результаты уже успешно использовались в клинической практике [7, 10]. Развеялись мифы о стерильности тех или иных полостей, жидких сред организма и органов здорового человека, включая верхние отделы женских половых путей, колонизация которых микробами ранее считалась исключительной прерогативой патологических состояний [11].

Действительно, секвенирование генома и другие современные методы исследования микробиома человека обеспечили исчерпывающую «перепись» аутомикрофлоры ключевых локаций, включая микробиоту цервикального канала. Однако, для мониторинга долгосрочной динамики микробного пейзажа конкретной локации (биотопа) более адекватны рутинные микробиологические инструменты. В литературе нет данных о закономерностях изменчивости цервикальной микробиоты в период гестации в контексте цирканнуальных и «лунных» ритмов.

Очевидно, подобные сведения актуальны для практической медицины. С другой стороны, именно для микробиома ведущую роль «времяздателя» (нем.: *zeitgeber*) должен играть гравитационный, но не солярный электромагнитный императив. Проверка этой гипотезы – цель настоящего исследования. В таком контексте данная работа является продолжением серии исследований гравитационного фактора в хронобиологии [3-6].

Методы и организация исследования. Исследование микробиоты цервикального канала проводили бактериологическими (посев на соответствующие питательные среды, выделения чистых культур микроорганизмов с их последующей идентификацией), клиническими (микроскопия мазков), иммунологическими (реакция иммунофлюоресценции) и молекулярно-биологическими (полимеразная цепная реакция) методами. Обследована 1531 женщина в возрасте от 15 до 44 лет, наблюдавшихся в малых сроках беременности (от 6 до 28 недель) в Коми республиканском перинатальном центре ежемесячно в период с января 1998 по декабрь 1999 года включительно. Частота выявления (*f*) определялась для 16 представителей условно-патогенной микрофлоры цервикального биотопа: *St.aureus*, *St.epidermalis*, *St.haemolyticus*, *St.saprophyticus*, *Str.faecalis*, другие стрептококки, *E.coli*, *Enterobacter*, клебсиеллы, протеи, *Acinetobacte*;; коринебактерии, уреоплазмы, хламидии, *Candida* и дрожжеподобные грибы. Сводные данные этой базы данных в контексте иммуногематологических, но не хронобиологических приоритетов ранее опубликованы [9]. Полученные цифровые данные обрабатывались с использованием ресурсов Microsoft Excel. Данные о солнечной активности в 1998-1999 годах взяты с сервера SIDC.BE. Данные о фазах Луны, моментах прохождения апогеев и перигеев в исследованный период времени получены с помощью онлайн-калькулятора: <http://www.astronet.ru/db/moon/moontable.html>

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что окологодичный (цирканнуальный) график показателя частоты выявления (*f*) всех изученных штаммов цервикального биотопа на ранних сроках гестации характеризуется уникальным паттерном. Его рельеф статистически значимо не зависит от возраста женщины и иммуногематологического фенотипа. Паттерн показателя *f* достоверно не отличается и в группах первородящих и повторнородящих. Тем не менее, для большинства исследованных штаммов микробиоты цервикального канала максимумы и минимумы цирканнуального ритма этого показателя приходятся на февраль и август.

Эта закономерность особенно наглядно проявляется в случае презентации интегрального показателя f по Грам-положительным (рис. 1) и Грам-отрицательным штаммам микрофлоры (рис. 2).



Наши результаты корреспондируют с гипотезой одного из классиков хронобиологии Гюнтера Хильденбрандта [13]. Согласно которой «биологический год» делится февралем и августом на две половины, в пределах которых направление фаз цирканнуального ритма взаимно противоположны. И по его обширным эмпирическим данным именно в феврале и августе для очень многих физиологических и биологических ритмов регистрируется максимумы (акрофазы) и минимумы (микроразы) цирканнуального ритма. Гипотеза «биологического года» тем более ценна, что опирается на весьма солидный корпус данных именно по человеческому организму. В том числе результатов оригинальных исследований, полученных лично Гюнтером Хильденбрандтом. Особенно, памятуя об известных (и весьма узких) границах экстраполяции экспериментальных данных (*in vitro* более чем *in vivo*), преобладающих в хронобиологии.

Более того, гипотеза «биологического года» лежит в русле гравитационного сезонного паттерна Земли (рис.3), смоделированного на основе справочных данных [12]. Как видно, гармониками цирканнуального гравитационного ритма являются «приливные» лунные ритмы.



Рис. 3. Гравитационный паттерн совпадает с «биологическим годом» Гюнтера Хильденбрандта: в феврале стартует нисходящая ветвь цирканнуального ритма, а в августе - его восходящая ветвь (© Костоглодов Ю.К., 2008 [8])

Отсюда очевидна приоритетность гравитационного пейсмекера по сравнению с солярным электромагнитным датчиком времени в отношении, как минимум, сезонных ритмов. Действительно, уровень и режим инсоляции в качестве «времяздателя», в отличие от гравитационного ритмического императива, отнюдь не являются тотальными, всепроникающими и неизменными для каждого из климатогеографических регионов планеты. Тем более понятен примат гравитационного «времяздателя» для большинства биотопов микробиома человека (за исключением кожного биотопа) в силу естественного экранирования микробиоты от солярных сигналов. В этой

связи напомним, что совокупный геном микробиома человека на порядки превышает геном «организма хозяина», как и численный состав микробиоты по сравнению с числом клеток организма человека [15].

В контексте подготовки межпланетных пилотируемых полетов установлено, что симуляция (моделирование) микрогравитации (гипогравитация) активизирует рост и размножение *E.coli* in vitro [16]. По нашим данным, именно в дни апогеев (модель физиологической гипогравитации) статистически значимо повышался показатель частоты выявления *E. coli* ($f=12,34\pm 1,46$; $p<0,05$) по сравнению со среднегодовым уровнем ($f=7,04\pm 0,74$). Напротив, в дни максимального сближения Земли и Луны (перигей – модель физиологической гипергравитации) этот показатель снижался ($f=5,38\pm 1,33$; $p>0,05$).

В дни полнолуний (модель физиологической гипогравитации) для показателя частоты выявления *E.coli* регистрировалась тенденция роста по сравнению со среднегодовым показателем ($f=9,12\pm 1,87$ против $7,04\pm 0,74$; $p>0,05$). А в дни новолуний (модель физиологической гипергравитации) – этот показатель имел тенденцию к снижению ($f=6,67\pm 1,73$ против $7,04\pm 0,74$; $p>0,05$). Симптоматично, что в опытах in vitro показано достоверное увеличение активности размножения *E.coli* в фазу полнолуния [1, 2].

Заключение. Таким образом, настоящим исследованием установлено, что для микробиоты цервикального канала максимумы и минимумы цирканнуального ритма показателя частоты выявления приходятся на февраль и август. Что согласуется с гипотезой «биологического года». А для *E.coli* экстремумы исследованного показателя приходятся на лунные сизигии, и более выражено – на дни апогеев и перигеев. Оба факта аргументируют преобладание гравитационного императива над электромагнитным, как минимум, в отношении сезонного режима активности микробиоты цервикального канала в период гестации.

Литература

1. Воробейчиков В.М. Влияние гравитационных возмущений на поведение человека и высших животных/ В.М. Воробейчиков, О.А. Трошичев, Э.С. Горшков, В.В. Степанов // Проблемы Арктики и Антарктики. - 2008. - № 2 (79). - С. 125-133.
2. Vorobeitchikov V.M. Influence of the Moon Position on Behavior of Escherichia coli / V.M. Vorobeitchikov, E.S. Gorshkov, S.N. Shapovalov, V.V. Ivanov, O.A. Troshichev // Biophysics. - 2004. - Vol. 49. - P. S68–S71.

3. Дубров А.П. Лунные ритмы у человека. (Краткий очерк по селеномедицине) / А.П. Дубров. - М.: Медицина, 1990. - 160 с.
4. Иванов С.В. Субстраты и возможные механизмы лунасенсорной функции эпифиза в контексте редусомной гипотезы старения и контроля биологического времени в онтогенезе/ С.В. Иванов // Успехи геронтологии. - 2008. - Т. 21, № 3. - С. 488-490.
5. Ivanov S.V. Morphological and Chronoepidemiological Basis for Lunasensory Pineal Gland Function in the Context of the Redumer Hypothesis of Aging / S.V. Ivanov, Yu.K. Kostoglodov // Advances in Gerontology. - 2011. - Vol. 1, No. 3. - P. 220–222.
6. Иванов С.В. Гравитационные корреляты пинеальной функции / С.В. Иванов // Световой режим, старение и рак: Сборник научных трудов II Российского симпозиума с международным участием. - Петрозаводск: ИД «Петропресс», 2013. - С. 124-137.
7. Ивашкин В.Т. Микробиом человека в приложении к клинической практике / В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2017. - Т. 27, № 6. - С. 4-13.
8. Костоглодов Ю.К. Хрономеханика: гипотеза и факты / Ю.К. Костоглодов // Журнал научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2008. - Т. 10, № 1. - С. 6-8.
9. Мороков В.А. Микробный пейзаж цервикального канала у беременных с высоким риском перинатальной патологии / В.А. Мороков, В.А. Попова, М.А. Мурашко, А.С. Таскаева, С.В. Иванов // Вятский медицинский вестник. - 2001. - № 1. - С. 15-18.
10. Старовойтова С.А. Обзор международных проектов в области микробной экологии человека и создания пробиотиков / С.А. Старовойтова // Biotechnologia acta. - 2013. - Vol. 6, № 3. - P. 121-131.
11. Чаплин А.В. Микробиом человека / А.В. Чаплин, Д.В. Ребриков, М.Н. Болдырева // Вестник РГМУ. - 2017. - № 2. - С. 5-13.
12. Даффет-Смит П. Практическая астрономия с калькулятором / П. Даффет-Смит. - М.: Мир, 1982. - 176 с.
13. Hildenbrandt G. Handbuch der Bauer und klimaneikunde / G. Hildenbrandt. - Stuttgart, 1962. - P. 730-785.
14. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome// Nature. - 2012. - Vol. 486 (7402). - P. 207–214. doi:10.1038/nature11234

15. Sender R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans / R. Sender, Sh. Fuchs, R. Milo // Cell. – 2016. - Vol. 164. - P. 337-340:
16. Tirumalai M.R. The adaptation of Escherichia coli cells grown in simulated microgravity for an extended period is both phenotypic and genomic / M.R. Tirumalai, F. Karouia, Q. Tran, V.G. Stepanov, R.J. Bruce, S.M. Ott, D.L. Pierson, G.E. Fox // npj Microgravity. – 2017. - Vol. 3. - Article number: 15: <https://www.nature.com/articles/s41526-017-0020-1>

References

1. Vorobeichikov V.M. Influence of gravitational perturbations on behavior of the person and the higher animals / V.M. Vorobeichikov, O.A. Troshichev, E.S. Gorshkov, V.V. Stepanov // Problems of the Arctic and Antarctic. - 2008. - № 2 (79). - P. 125-133.
2. Vorobeitchikov V.M. Influence of the Moon Position on Behavior of Escherichia coli / V.M. Vorobeitchikov, E.S. Gorshkov, S.N. Shapovalov, V.V. Ivanov, O.A. Troshichev // Biophysics. - 2004. - Vol. 49. - P. 68–71.
3. Dubrov A.P. Lunar rhythms in humans. (A short essay on selenomedicine) / A.P. Dubrov. - M.: Medicine, 1990. - 160 p.
4. Ivanov S.V. Substrates and possible mechanisms of the lunasensory function of the epiphysis in the context of the redusome hypothesis of aging and biological time control in ontogenesis / S.V. Ivanov // Advances in Gerontology. - 2008. - Vol. 21, No. 3. - P. 488-490.
5. Ivanov S.V. Morphological and Chronoepidemiological Basis for Lunasensory Pineal Gland Function in the Context of the Redumer Hypothesis of Aging / S.V. Ivanov, Yu.K. Kostoglodov // Advances in Gerontology. - 2011. - Vol. 1, No. 3. - P. 220–222.
6. Ivanov S.V. Gravitational Correlates of the Pineal Function. Ivanov // Light regime, aging and cancer: Collection of proceedings of the II Russian symposium with international participation. - Petrozavodsk: Publishing House «Petropress», 2013. - P. 124-137.
7. Ivashkin V.T. Human microbiome in the annex to clinical practice / V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin // Ros. journal. gastroenterol., hepatol. and coloproctal. - 2017. - Vol. 27, № 6. - P. 4-13.
8. Kostoglodov Yu.K. Chronomechanics: hypothesis and facts / Yu.K. Kostoglodov // Journal of Scientific Theses and Articles "Health and Education in the 21st Century". - 2008. - Vol. 10, № 1. - P. 6-8.

9. Morokov V.A. Microbial landscape of the cervical canal in pregnant women with a high risk of perinatal pathology / V.A. Morokov, V.A. Popova, M.A. Murashko, A.S. Taskaeva, S.V. Ivanov // Vyatsky Medical Herald. - 2001. - No. 1. - P. 15-18.
10. Starovoitova S.A. Review of international projects in the field of microbial human ecology and the creation of probiotics / S.A. Starovoitova // Biotechnologia acta. - 2013. - Vol. 6, № 3. - P. 121-131.
11. Chaplin A.V. Human microbiome / A.V. Chaplin, D.V. Rebrikov, M.N. Boldyreva // Bulletin of the Russian State Medical University.-2017.-№. 2.-P.5-13.
12. Duffett-Smith P. Practical astronomy with a calculator / P. Duffett-Smith. - Moscow: Mir, 1982. - 176 p.
13. Hildenbrand G. Handbuch der Bauer and klimakunde / G. Hildenbrand. - Stuttgart, 1962. - P. 730-785.
14. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome// Nature. - 2012. - Vol. 486 (7402). - P. 207–214. doi:10.1038/nature11234
15. Sender R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans / R. Sender, Sh. Fuchs, R. Milo // Cell. – 2016. - Vol. 164. - P. 337-340.
16. Tirumalai M.R. The adaptation of Escherichia coli cells grown in simulated microgravity for an extended period is both phenotypic and genomic / M.R. Tirumalai, F. Karouia, Q. Tran, V.G. Stepanov, R.J. Bruce, S.M. Ott, D.L. Pierson, G.E. Fox // npj Microgravity. – 2017. - Vol. 3. - Article number: 15: <https://www.nature.com/articles/s41526-017-0020-1>

Сведения об авторе. Иванов Сергей Викторович – заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин и судебной медицины ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», к.м.н., доцент, e-mail: ivanov400@yandex.ru

УДК 612.6

РОЛЬ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Н.Д. Кастуева, Л.В. Цаллагова, Л.А. Мерденова, Л.В. Майсурадзе
Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра
Российской академии наук, РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

Ключевые слова: озонотерапия, акушерско-гинекологическая патология органов малого таза, патологический десинхроноз.

Аннотация. Целью данной статьи явилась систематизация и анализ опубликованных данных научной литературы, посвященной терапевтической эффективности озонотерапии в акушерстве и гинекологии. Поиск информации осуществлялся в базе данных PubMed и Cochrane Library, включая опубликованные данные за 2017 год. Для анализа отбирались работы, содержащие информацию о методах и критериях диагностики акушерско-гинекологических заболеваний и патологических десинхронозов, лечения больных с использованием озонотерапии, всего 811 источников. При аналитической обработке результатов исследований отечественных и зарубежных авторов выявлена высокая терапевтическая эффективность технологии озонотерапии в профилактике и лечении акушерско-гинекологической патологии и сохранения здоровья матери и плода.

THE ROLE OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

N. D. Kastueva, L.V. Tsallagova, L.A. Merdanova, L.V. Maisuradze
Institute of biomedical research Vladikavkaz scientific center of the Russian
Academy of Sciences, RSO-Alania, Vladikavkaz, Russia

Key words: ozone therapy, obstetric and gynecological pathology of pelvic organs, pathological desynchronosis.

Annotation. Objective: to systematize and analyze the published data of scientific literature on the therapeutic effectiveness of ozone therapy in obstetrics and gynecology. Materials and methods: Search for information published in the PubMed and Cochrane Library database, inclusive 2017. The works containing information on methods and criteria of diagnosis of obstetric and gynecological diseases and pathological desynchronosis, treatment of patients with the use of ozone therapy were selected for the analysis. Results: in the process of systematization of published scientific data, 811 sources presented by articles and systematic reviews were found. Conclusion: the analytical processing of the results of studies of domestic and foreign authors revealed the high therapeutic effectiveness of ozone therapy technology in the prevention and treatment of obstetric and gynecological pathology and the preservation of maternal and fetal health.

Введение. На современном этапе развития медицины все больше внимания уделяется немедикаментозным методам терапии, разработке и внедрению высокоэффективных медицинских технологий, позволяющих целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патофизиологических

процессов акушерско-гинекологической патологии. За прошедшие 25 лет, в результате углубленных экспериментальных и клинических исследований, отечественная медицина получила доступную по простоте, богатую по методическим возможностям и, главное, высокоэффективную технологию использования медицинского озона в лечебных и профилактических целях [1].

Целью данной работы является анализ научной литературы, посвященной патогенетическим аспектам озонотерапии в акушерстве и гинекологии. В обзор включены результаты отечественных и зарубежных исследований, опубликованных в базе данных Scopus, Library за последние 10 лет.

Методы и организация исследования. Осуществлялся поиск и анализ результатов исследования терапевтической эффективности озонотерапии в акушерстве и гинекологии отечественных и зарубежных ученых, опубликованных в базе данных Scopus, Library за последние 10 лет.

Результаты исследования и их обсуждение. Впервые об озоне было заявлено голландским физиком Мак-ван-Марумом в 1785 году, во время экспериментов с мощной установкой для электризации он наблюдал, как при пропускании электрической искры через воздух появляется газообразное вещество со своеобразным запахом. Спустя почти 100 лет в 1869 году профессор Базельского университета К.Ф. Шонбейн связал данные изменения свойств кислорода с образованием особого газа, которому он дал название «озон» (от греческого слова «пахну»). Автор впервые выявил способность озона присоединяться к биоорганическим субстратам по месту расположения в них двойных связей [1,3,5,8,12].

Озон (O_3) - аллотропная модификация кислорода, обладает сильным окислительным потенциалом, окисляет все металлы (за исключением золота и платины). Несмотря на огромный окислительный потенциал озон обладает высокой селективностью, которая обусловлена полярным строением молекулы, мгновенно реагирует с соединениями, содержащими свободные двойные связи ($-C=C-$), с образованием пероксидов и озонидов, усиливающих процессы перекисного окисления липидов [3,20].

Мишенью воздействия медицинского озона являются ненасыщенные жирные кислоты, ароматические аминокислоты и пептиды. Реакции с этими соединениями лежат в основе биологических эффектов озонотерапии и имеют патогенетическое значение при самых различных заболеваниях [7,31,33].

В отличие от аутогенных пероксидов, эти продукты могут беспрепятственно проходить через мембрану клетки, в которой накапливаются кислороднесущие соединения, стимулирующие кислородзависимые реакции. Этот эффект проявляется в усилении процессов углеводного обмена, окисления жирных кислот, активации пептозофосфатного цикла [7].

С одной стороны, происходит накопление макроэргических соединений (АТФ), а с другой - образование восстановительного никотинамиддинуклеотида (НАД+Н), который является источником протонов для восстановления окисленных антиоксидантов, в том числе глутатиона, токоферола, аскорбиновой кислоты. В результате повышается мощность антиоксидантной системы защиты, оптимизируется работа митохондриальной дыхательной цепи, ускоряется образование макроэргических соединений (АТФ, ГТФ) [7, 19, 27, 32, 34, 35].

Период полураспада озона в дистиллированной воде – 120 минут, в бидистиллированной воде – 10 часов, в физиологическом растворе – 30 мин. Растворимость озона в растворах NaCl подчиняется закону Генри, то есть уменьшается с увеличением концентрации солей в растворе. Также распад озона в растворах ускоряется с увеличением концентрации солей.

Разработано множество путей введения озона в организм человека с лечебной целью: внутриаартериальное, внутривенное, внутримышечное, внутрикожное, подкожное, внутрисуставное; озонирование дистиллированной воды для приёма внутрь и полосканий полостей, большая и малая озонотерапия, ректальное, внутримышечное, использование озонированных масел для приема внутрь и наружного применения, введение озон-кислородной смеси в полости [5].

В работах R. Vierbahn (1992,1995) описаны два механизма действия озона: прямой - дезинфицирующая активность; системный эффект в виде активации ферментов антиоксидантной системы защиты организма, ускорение гликолиза в эритроцитах, стимуляция цикла 2,3 - дифосфоглицерата и, вследствие этого, обеспечение диссоциации гемоглобина с кислородом [10,17]; активация цикла лимонной кислоты; увеличение текучести крови, повышение эластичности эритроцитов, усиление процессов перекисного окисления липидов, повышение мощности антиоксидантной активности системы защиты [2], иммуностимулирующий эффект [21], антигипоксический эффект. Антигипоксический эффект - один из наиболее мощных системных эффектов озонотерапии. Он реализуется по

двум направлениям: через улучшение кислородного транспорта и за счёт положительного влияния на процессы утилизации кислорода. Таким образом, активация транспорта кислорода к тканям на фоне озонотерапии связана с возрастанием его парциального давления (pO_2) в артериальной крови, с повышением деформируемости эритроцитов, способных проникать в более мелкие капилляры, и, наконец, с уменьшением связи гемоглобина с кислородом [1,7,17]; улучшение микроциркуляции крови [12].

Озон оказывает вазодилатирующий эффект, в связи с выделением оксида азота, влияет на иммунологическую реактивность, фагоцитарную активность нейтрофилов, ферментативную активность лизоцима, титр комплимента и бактериальную активность сыворотки в эксперименте и в клинике, что доказано в работах Rilling, S.Viebahn, [33,35,36].

Наличие высокореакционного гидроксильного радикала губительно для большинства микроорганизмов [4]. Так, в экспериментах *in vitro* установлено, что газообразный озон убивает практически все виды грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов. По данным ряда авторов озон в концентрациях от 1 до 5 мг/л приводит к гибели 99,9% *E.coli*, *Streptococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *cryptosporidium parvum*, в течение 4-20 мин [5].

Свойства озона идентичны свойствам антибиотиков, при этом он имеет то преимущество, что к нему не возникает резистентности. При парентеральном введении озono-кислородной смеси наблюдается увеличение концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в крови. Об иммуномодулирующем эффекте озона впервые было заявлено в 1989 г. V.Восси обнаружил образование интерферона макрофагами под действием озона [20].

Внедрение методов озонотерапии в комплекс лечебных мероприятий не только повышает их эффективность, но и снижает риск развития аллергических осложнений, лекарственной болезни, что особенно актуально для акушерской патологии.

Озон, будучи безвредным для человеческого организма, в терапевтических концентрациях обладает такими положительными свойствами, как иммуномодулирующим, противовоспалительным, бактерицидным, вирусолитическим, фунгицидным, цитостатическим, антистрессовым, анальгезирующим, что позволяет рекомендовать озонотерапию для практического применения в акушерстве и гинекологии.

За последнее десятилетие накоплены многочисленные научные исследования по изучению эффективности патогенетических основ применения озонотерапии женщин с акушерско-гинекологической патологией.

В 2013 году группой отечественных ученых проведены научные исследования по изучению эффективности эфферентных методов и озонотерапии в комплексном лечении плацентарной недостаточности. В результате проведенных исследований выявлено, что значительно повышены основные показатели плацентарной недостаточности - концентрация плацентарного и сосудисто-эндотелиального фактора роста (ПФЭР, СЭФР). У женщин на фоне эфферентных методов лечения в комплексе с озонотерапией отмечалось достоверно меньше осложнений течения родов и послеродового периода, а также более благоприятные перинатальные исходы [10]. Результаты полученных исследований согласуются с данными литературы [14, 18, 22-24, 28-30].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию плацентарной недостаточности озонотерапии высокоэффективно и приводит к благоприятному течению беременности и родов, а также улучшает прогноз для плода и новорожденного, что проявляется снижением частоты развития дезадаптационных реакций и реализации инфекции в раннем неонатальном периоде.

Эффективность озонотерапии подтверждена и в исследованиях по дисциркуляторной энцефалопатии и климактерического синдрома в работах Кулишовой Т.В., Гурьевой В.А., Карачевой Ю.О. Они продемонстрировали достоверную динамику клинических симптомов. Так, головная боль после проведенного курса терапии в основной группе (с применением озонотерапии) уменьшилась у 71,3% больных ($p < 0,05$), а в группе сравнения только у 35,3% ($p < 0,05$), утомляемость соответственно у 59,6% ($p < 0,05$) и 18,2 ($p < 0,05$). Жалобы на приливы жара после курса реабилитации в основной группе уменьшились у 46,8% ($p < 0,05$). Доказано, что применение озонотерапии и фитопрепарата с эстрогенподобным действием – климадинона в реабилитационный комплекс обеспечивает достоверное улучшение изучаемых параметров климактерической симптоматики, улучшает когнитивные функции, показатели липидного обмена, функции эндотелия, мозгового кровотока, тем самым повышает качество жизни женщин [9].

В научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова в 2017 году коллективом ученых проведены исследования по изучению нарушений вегетативной регуляции у беременных с железодефицитной анемией и способов ее коррекции. Исследования проводились с целью изучения корригирующих свойств медицинского озона и железосодержащего препарата в комплексной терапии с нарушением вегетативной регуляции у беременных с железодефицитной анемией. Показано, что применение озона или озона в сочетании с железосодержащим препаратом способствует достоверному улучшению вегетативного баланса регулирующих систем у большинства пациенток, и свидетельствует о целесообразности включения озона в состав комплексной терапии при железодефицитной анемии. Результаты лечения только железосодержащим препаратом оказались достоверно менее эффективными по сравнению в комплексе с озонотерапией [11,36].

В работах Л.Г. Хетагуровой, Л.Т. Урумовой, Л.В. Цаллаговой, Л.С. Поповой описаны принципиально новый метод диагностики акушерской патологии – хронодиагностика и хронотерапия, которые позволяют провести активную хроноадаптацию нарушенных процессов у беременных женщин. Хронодиагностику проводили для определения биологических ритмов методом ауторитмометрии – семикратным суточным измерением на протяжении 3-х суток интегральных показателей сердечно-сосудистой системы (СД, ДД, пульса), обмена веществ (аксиллярной температуры), чувства времени и пространства. Для изучения восприятия времени и пространства использовали тест «Индивидуальная минута» (ИМ) и «Индивидуальный дециметр» (ИД). Показатели ауторитмометрии обрабатывались с помощью компьютерной программы «Rythm» (косинор – анализ ритмов с неизвестным периодом при неравноотстоящих наблюдениях). С помощью анкеты Эстберга определяли хронотип обследуемых. Оценивали самочувствие, активность, настроение с помощью теста «САН» по методике В.А. Доскина и Н.А. Лавреневой (1991). В результате комплексного обследования выявлены критерии нарушения функции центральной гемодинамики, которые проявлялись в виде патологического десинхроноза, т.е. нарушения временной организации физиологических систем, особенно выраженной при преэклампсии. Хронотерапия является оптимальным методом лечения и профилактики, реально улучшающим исходы родоразрешения для матери и плода при данной патологии [13,15,16,]

Заключение. При аналитической обработке результатов исследований отечественных и зарубежных авторов выявлена высокая терапевтическая эффективность технологии озонотерапии в профилактике и лечении акушерско-гинекологической патологии и сохранения здоровья матери и плода.

Литература

1. Бояринов Г.А. Озонированное искусственное кровообращение / Г.А. Бояринов, В.В. Соколов // Н. Новгород: Издательство НГМА. - 1999. – 318 с.
2. Горшилин Л.В. Возможности озono- и иммунотерапии в комплексном лечении больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: автореф. ... канд. мед. наук (14.01.01) / Л.В. Горшилин. - Москва, 2010. – 23 с.
3. Зуев В.М. Озонотерапия в гинекологии /В.М. Зуев //Озон в биологии и медицине: материалы II Всеросс. науч. практ. конф. –Н .Новгород. - 1995.– С.59.
4. Кастуева Н.Дз. Оптимизация традиционных методов лечения больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом с применением медицинского озона / Н.Дз. Кастуева, Л.В. Цаллагова // Вестник международной академии наук, экологии и безопасности жизнедеятельности. – 2010. - Т.15. - №2. – С. 100-104
5. Качалина Т.С. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии. / Т.С. Качалина, Г.О. Гречканев // Н. Новгород: Издательство НГМА. -2007.– 290 с.
6. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология.–2002.–№5.–С. 3-5.
7. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: учебное пособие. / К.Н. Конторщикова // Н.Новгород: Издательство НГМА. - 2000. – 33 с.
8. Куликов А.Г. Озонотерапия. Микрогемодинамические аспекты. / А.Г. Куликов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011; № 3. –С. 3-4.
9. Кулишова Т.В. Реабилитация больных с сочетанной патологией: дисциркуляторной энцефалопатией и климактерическим синдромом / Т.В. Кулишова, В.А. Гурьева, Ю.О. Карачева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2013. - № 5. – С. 14-17.
10. Михайлова О.И. Эффективность применения эфферентных методов и озонотерапии в комплексном лечении плацентарной недостаточности / О.И. Михайлова, Т.А. Федорова, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. - 2013. - №1. – С. 46-51

11. Павлович С. В. Диагностика и терапия анемии у беременных и родильниц: учебное пособие. / С. В. Павлович и др. // М. - 2011. – 63 с.
12. Перетягин С.П. Патофизиологические обоснования озонотерапии постгемаррогического периода: дисс. д.м.н. / С.П. Перетягин. - Казань, 1991. – 290 с.
13. Попова Л.С. Биоритмологические аспекты осложнений беременности в условиях техногенного загрязнения / Л.С. Попова, Л.В. Цаллагова // Факторы окружающей среды и здоровья населения. Современные аспекты: сб. ст. науч.-практич. конф. – Владикавказ. – 2014. – С.14-21
14. Стрижаков А.Н. Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, С.П. Налбандян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. - Т.10. - №11.- С. 5-10
15. Хетагурова Л.Г. Патофизиология десинхронозов / Л.Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2005. – Т.5. – №9,10. – С. 32-40.
16. Хетагурова Л.Г. Хронопатофизиология – новое направление классической патофизиологии / Л.Г. Хетагурова // Материалы I Росс. съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. – Владикавказ. - 2008. - С. 196-198
17. Шевелева Г.А. Нарушения вегетативной регуляции у беременных с железодефицитной анемией и способы ее коррекции / Г.А. Шевелева, Т.А. Федорова, Н.В. Дубровин, Т.Н. Сокур, Э.М. Бакуридзе // Акушерство и гинекология. – 2017. - № 6. – С. 35-40.
18. Amato N.A. Placental insufficiency :L and intrauterine growth retardation / N.A. Amato, G. Maruotti, G. Scillitani et al. // Minerva Ginecol.- 2007. – 59. №4.- P. 357-67.
19. Beck E. Ozonin Hugiene und Praevetivmedizin / E. Beck // Ozone Application in Medizine. –1994. – P. 1-7.
20. Bocci V. Studies onthe biological effects of ozone: Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers and receiving ambulatory autohaemotherapy / V. Bocci // Biotherapy. – 1994. - № 7. –P.83-90.
21. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today / V. Bocci // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. - 1997, V.10 №2-3. - P. 31-53.
22. Cetin I. Intrauterine growth restriction: implications' - for placental metabolism and transport / I. Cetin, G. Alvino // Placenta.- 2009.- 30. - P. 77-82.

23. Cooke J.P. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator / J.P. Cooke, E. Jr. Rossitch, N.A. Andon, J. Loscalzo, V.J. Dzfla // *J. Clin. Invest.* – 2001, V.88.-(5).- P.1663—1671.
24. Leon O.S. Ozone oxidative preconditioning and its influence on calcium homeostasis. / O.S. Leon, N. Merino, S. Menendez, R. Castillo, S. Sam, L. Perez, E. Cruz, R. Lopez, F. Jouseph, A. Fernandez // In: 2nii International symposium on ozone applications: Abstracts. Havana. -1997.- Part 1.- P.42—43
25. Geisser P. Safety and efficacy of iron (111) - hydroxide polymaltose complex la review of over 25 years experience / P. Geisser // *Arzneimittelforschung.*- 2007, V. 57. №6.- P.439-52.
26. De Domenico I. Serum ferritin regulates blood vessel formation: A role beyond iron storage / I. De Domenico, D.M. Ward, J. Kaplan // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2009, V.106 №6.- P. 1683-1684.
27. Eberhardt H.G. The pharmacokinetic profile of oxygen-ozone therapy / H.G. berhardt // *Abstracts of 2nd International Symposium on Ozone applications.* - Havana, 1997. — P. 20-21.
28. Mandruzzato G. Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato, A. Antsaklis, F. Botet. et al. // *J Perinat Med.*- 2008.-№4.P. 277-81.
29. Neerhof M. G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M. G. Neerhof, L. G. Thaete // *Semin.Perinatol.* -2008. - № 32.- P.201-205.
30. Rizzo G. Intrauterine growth restriction: diagnosis ч and management. / G. Rizzo, D. Arduini // *Minerva Ginecol.* -2009. - №5. - P. 411-420.
31. Richelmi, P. Oxigeno-ozonoterapia. / P. Richelmi, M. Franzini, L.Valdenassi // *Pavia-Bergamo.* - 1995. - 80 p.
32. Rieffiens I.M.C. Glutatione pathway enzyme activities and tlieozone sensitivity of lung cell population derived from ozone exposed / I.M.C. Rieffiens et al. // *Toxicol.* -1985. -Vol. 37. - P. 205-214.
33. Rilling, S. Praxis der Ozon-Sauerstoff-Therapie. / S. Rilling, R. Viebahn // *Heidelberg: VerlagfuerMedizin Dr. Ewald Fischer.* - 1985. – 181 p.
34. Rokitansky, O. Electron microscopic studies on capillary endothelium cells and the peritoneum after application of ozone-oxygen in animals / O. Rokitansky, A. Rokitansky // *Proceedings of the 8th Ozone World Congress.* - Zurich. – Switzerland. - 1987. – P.4.
35. Rokitansky O. Klinik und Biochemic der ozontherapie / O. Rokitansky // *Hospitalis.* - 1982. - №52. - P. 645-711.
36. Friman M. Effect of ozone in vascular endothelium / M. Friman // *Proceedings of the National Conference on ozone Applacations.*- Havana. - 1998. – P. 61.

References

1. Boyarinov G. A. Ozonized artificial blood circulation / G. A Boyarinov, V. V. Sokolov // N. Novgorod: NGMA Publishing House. - 1999. - 318 p.
2. Goshilin L. V. Possibilities of ozone - and immunotherapy in complex treatment of patients with purulent inflammatory diseases of the pelvic organs: avtoref. ... candidate of medical sciences(14.01.01) / L.V. Goshilin. - Moscow, 2010. - 23 p.
3. Zuev V. M. Ozone Therapy in gynecology / V. M. Zuev // TEZ. Doc. Wiseass. scientific. prakt.Conf. «Ozone in biology and medicine». – N. Novgorod. - 1995. - P. 59.
4. Kastueva N.D. Optimization of traditional methods of treatment of patients with chronic nonspecific salpingo-oophoritis with the use of medical ozone / N.Dz. Kastueva, L.V. Tsallagova // Bulletin of the International Academy of Sciences, Ecology and Life Safety. - 2010. - T.15. - №2. - P. 100-104.
5. Kachalina T.S. Ozone technologies in obstetrics and gynecology. / T.C. Kachalina, G.O. Grechkanev // N. Novgorod: Publishing house of the National Register of Ministries. - 2007. - 290 p.
6. Kulakov V.I. New technologies and scientific priorities in obstetrics and gynecology / V.I. Kulakov // Obstetrics and Gynecology. - 2002. - №5. - C. 3-5.
7. Kontorschikova K.N. Peroxide oxidation of lipids in norm and pathology: a manual. / K.N. Kontorschikova // N.Novgorod: Publishing house of the National Register of Ministries. - 2000. - 33 p.
8. Kulikov A.G. Ozone therapy. Microhemodynamic aspects. / A.G. Kulikov // Physiotherapy, balneology and rehabilitation. - 2011; № 3. - P. 3-4.
9. Kulishova T.V. Rehabilitation of patients with combined pathology: dyscirculatory encephalopathy and climacteric syndrome. Kulishova, V.A. Guryeva, Yu.O. Karacheva // Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. - 2013. - No. 5. - P. 14-17.
10. Mikhailova O.I. Efficiency of efferent methods and ozonotherapy in complex treatment of placental insufficiency / O.I. Mikhailova, T.A. Fedorova, V.L. Tyutyunnik // Obstetrics and Gynecology. - 2013. - №1. - P. 46-51
11. Pavlovich S.V. Diagnosis and therapy of anemia in pregnant women and puerperas: a textbook. / S. V. Pavlovich, etc. // M. - 2011. - 63 p.
12. Peretyagin S.P. Pathophysiological substantiation of ozonotherapy of the posthemorrhagic period: diss. Ph.D. / S.P. Peretyagin. - Kazan, 1991. - 290 p.
13. Popova L.S. Biorhythmological Aspects of Complications of Pregnancy in Conditions of Technogenic Pollution. / L.S. Popova, L.V. Tsallagova // Factors of

the environment and public health. Modern aspects: Sat. Art. scientific-practical. Conf. - Vladikavkaz. - 2014. - P.14-21.

14. Strizhakov A.N. The role of angiogenic growth factors in the genesis of placental insufficiency against the background of gestosis / A.N. Strizhakov, I.V. Ignatko, S.P. Nalbandyan // Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. - 2011. - T.10. - No. 11.- P. 5-10.

15. Khetagurova L.G. Pathophysiology of desynchronization / L.G. Khetagurov // Vladikavkaz medical and biological bulletin. - 2005. - T.5. - № 9,10. - P. 32-40

16. Khetagurova L.G. Chronopathophysiology is a new trend in classical pathophysiology / LG. Khetagurova // Materials I Ross. Congress on chronobiology and chronomedicine with international participation. - Vladikavkaz. - 2008. - P. 196-198.

17. Sheveleva G.A. Disturbances of vegetative regulation in pregnant women with iron deficiency anemia and ways to correct it / G.A. Sheveleva, T.A. Fedorova, N.V. Dubrovin, T. N. Sokur, E.M. Bakuridze // Obstetrics and Gynecology. - 2017. - No. 6. - P. 35-40.

18. Amato N.A. Placental insufficiency :L and intrauterine growth retardation / N.A. Amato, G. Maruotti, G. Scillitani et al. // Minerva Ginecol.- 2007. – 59. №4.- P. 357-367.

19. Beck E. Ozonin Hugiene und Praevetivmedizin / E. Beck // Ozone Application in Medizine. –1994. – P. 1-7.

20. Bocci V. Studies onthe biological effects of ozone: Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers and receiving ambulatory autohaemotherapy / V. Bocci // Biotherapy. – 1994. - № 7. –P.83-90.

21. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today / V. Bocci // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. - 1997, V.10 №2-3. - P. 31-53.

22. Cetin I. Intrauterine growth restriction: implications - for placental metabolism and transport / I. Cetin, G. Alvino // Placenta.- 2009.- V. 30. - P. 77-82.

23. Cooke J.P. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator / J.P. Cooke, E. Jr. Rossitch, N.A. Andon, J. Loscalzo, V.J. Dzflu // J. Clin. Invest. – 2001, V.88.-(5).- P.1663—1671.

24. Leon O.S. Ozone oxidative preconditioning and its influence on calcium homeostasis. / O.S. Leon, N. Merino, S. Menendez, R. Castillo, S. Sam, L. Perez, E. Cruz, R. Lopez, F. Jouseph, A. Fernandez // In: 2nii International symposium on ozone applications: Abstracts. Havana. -1997.- Part 1.- P.42—43.

25. Geisser P. Safety and efficacy of iron (111) - hydroxide polymaltose complex

- la review of over 25 years experience / P. Geisser // *Arzneimittelforschung*.- 2007, V. 57. №6.- P.439-452.
26. De Domenico I. Serum ferritin regulates blood vessel formation: A role beyond iron storage / I. De Domenico, D.M. Ward, J. Kaplan // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2009, V.106 №6.- P. 1683-1684.
27. Eberhardt H.G. The pharmacokinetic profile of oxygen-ozone therapy / H.G. berhardt // *Abstracts of 2nd International Symposium on Ozone applications*. - Havana, 1997. — P. 20-21.
28. Mandruzzato G. Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato, A. Antsaklis, F. Botet. et al. // *J Perinat Med*.- 2008. - №4. - P. 277-81.
29. Neerhof M. G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M. G. Neerhof, L. G. Thaete // *Semin.Perinatol*. -2008. - № 32.- P.201-205.
30. Rizzo G. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. / G. Rizzo, D. Arduini // *Minerva Ginecol*. -2009. - №5. - P. 411-20.
31. Richelmi, P. Oxigeno-ozonoterapia. / P. Richelmi, M. Franzini, L.Valdenassi // Pavia-Bergamo. - 1995. - 80 p.
32. Rieffiens I.M.C. Glutathione pathway enzyme activities and thiozone sensitivity of lung cell population derived from ozone exposed / I.M.C. Rieffiens et al. // *Toxicol*. -1985. -Vol. 37. - P. 205-214.
33. Rilling, S. Praxis der Ozon-Sauerstoff-Therapie. / S. Rilling, R. Viebahn // Heidelberg: Verlag fuer Medizin Dr. Ewald Fischer. - 1985. - 181p.
34. Rokitansky, O. Electron microscopic studies on capillary endothelium cells and the peritoneum after application of ozone-oxygen in animals / O. Rokitansky, A. Rokitansky // *Proceedings of the 8th Ozone World Congress*. - Zurich. – Switzerland. - 1987. – P.4.
35. Rokitansky O. Klinik und Biochemie der ozontherapie / O. Rokitansky // *Hospitalis*. - 1982. - №52. - P. 645-711.
36. Friman M. Effect of ozone in vascular endothelium / M. Friman // *Proceedings of the National Conference on ozone Applications*.- Havana. - 1998. – P. 61.

Сведения об авторах. **Нина Дзамурзовна Кастуева** – научный сотрудник отдела патологии матери и ребенка, Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, РСО-Алания, e-mail: kastueva.nina@yandex.ru; **Лариса Владимировна Цаллагова** - зав. отделом патологии матери и ребенка института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, РСО-Алания, д.м.н., проф., e-mail: akusherstvo_1@mail.ru; **Лариса Ахсарбековна Мерденова** - м.н.с. отдела

«Хронопатофизиология и рекреации здоровья» института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, РСО-Алания, e-mail: merdenova@yandex.ru; **Лиана Васильевна Майсурадзе** - старший научный сотрудник института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, РСО-Алания, д.м.н., проф., e-mail: akusherstvo_1@mail.ru

УДК 612.7+796

**ВЛИЯНИЕ ДНЯ ПРЕБЫВАНИЯ В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕГОРЬЯ НА
ДЕСИНХРОНИЗАЦИЮ И РЕСИНХРОНИЗАЦИЮ
БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ СПОРТСМЕНОВ**

Ю.В. Корягина, С.В. Нопин, Г.Н. Тер-Акопов
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Ессентуки, Россия

Ключевые слова: биологические ритмы, спортсмены, адаптация, десинхроноз.

Аннотация. Целью исследований являлось выявление особенностей ресинхронизации и синхронизации биологических ритмов спортсменов на разных этапах адаптации к особым условиям внешней среды. Проведенные исследования циркадианных ритмов спортсменов разных видов спорта в разные дни пребывания (адаптации) к среднегорью показали наличие у всех групп выраженного циркадианного ритма ЧСС и следовательно, отсутствие десинхроноза. По-видимому, исходя из данных предыдущих исследований значимым синхронизатором биологических ритмов спортсменов в данном случае выступает интенсивная физическая нагрузка.

**INFLUENCE OF THE DAY OF STAY IN THE MIDDLE-ALTITUDE
FOR DESINCHRONIZATION AND RESINCHRONIZATION OF
ATHLETES BIOLOGICAL RHYTHMS**

Yu.V. Koryagina, S.V. Nopin, G.N. Ter-Akopov
The Federal State-Financed Institution «North Caucasian Research and Clinical Center» under the Federal Medical Biological Agency, Yessentuki, Russia

Key words: biological rhythms, athletes, adaptation, desynchronosis.

Annotation. The purpose of the research was to identify the features of resynchronization and synchronization of biological rhythms of athletes at different stages of adaptation to special environmental conditions. The conducted researches of circadian rhythms of sportsmen of different sports on different days of stay

(adaptation) to middle mountains have shown presence of expressed circadian rhythm of heart rate in all groups and consequently, absence of desynchronization. Apparently, based on the data of previous studies, an intensive physical load is a significant synchronizer of the biological rhythms of athletes in this case.

Введение. Организм спортсмена представляет собой сложную биологическую самоорганизующуюся систему. Исходя из современных представлений хронобиологии течение времени в биосистеме отражает категория ритм. Совокупность согласованных между собой биологических ритмов разного периода является одной из форм выражения временной организации [1,2]. Ведущую роль в этой системе играют циркадианные ритмы [1,2].

Различные факторы эндогенной и экзогенной природы оказывают влияние временную организацию человека, основными из них является свето-темновой цикл и двигательная активность. Значительную роль на ритмичность функций организма играют занятия спортом [8].

В данном исследовании мы рассмотрели влияние фактора внешней гипоксических условий среднегорья на суточную ритмичность спортсменов различных видов спорта. Были рассчитаны и проанализированы параметры циркадианных ритмов спортсменов, в разные дни пребывания в среднегорье – т.е. находящихся на разных этапах адаптации.

Целью исследований являлось выявление особенностей ресинхронизации и синхронизации биологических ритмов спортсменов на разных этапах адаптации к особым условиям внешней среды.

Методы и организация исследований. Исследования для условий среднегорья проводились на высоте 1240 м. в г. Кисловодске на горе Малое седло в условиях учебно-тренировочных сборов спортсменов в ФГУП Юг-Спорт. Были исследованы циркадианные ритмы ЧСС, показатели variability ритма сердца и ритмы мозга у спортсменов разных видов спорта с различными по структуре движениями и интенсивностью мышечной деятельности. Всего обследовано более 180 спортсменов мужского и женского пола, возраст спортсменов 20-30 лет, квалификация – КМС, МС, МСМК и ЗМС.

При организации хронобиологического исследования соблюдались основные правила планирования и проведения наблюдений [4]. Измерения ЧСС проводились с помощью круглосуточного мониторинга фитнес-трекерами Polar M 200. Polar M200 - водонепроницаемые часы со встроенным GPS, они оснащены технологией считывания пульса с запястья.

Polar M200 передает данные на веб-сервис Polar Flow, где их можно просмотреть и проанализировать.

Для расчета биоритмов с фитнес - трекеров брались данные пульсограмм, предшествующих тренировочным занятиям. Для обработки хронобиологических данных применялся косинор-анализ, предложенный Ф. Халбергом [10] и описанный в работах В.П. Карп и Г.С. Катинас [3,5], технология обработки данных представлена в отдельном разделе.

Математическая обработка проводилась с помощью компьютерных программ Cosinor-Analysis 2.4 for Excel 2000/XP [7] и Cosinor Ellipse 2006 [9].

Результаты исследований и их обсуждение. С помощью косинор-анализа у спортсменов определялось наличие достоверных циркадианных ритмов. Наличие достоверного суточного ритма указывало на выраженную ритмичность и отсутствие состояния десинхроноза.

Результаты группового косинор-анализа выявили статистически значимые циркадианные 24 ч. ритмы ЧСС у всех групп спортсменов, хотя они проходили исследование в разные дни пребывания среднегорье, то есть находились на разных этапах срочной адаптации к среднегорью.

Мужчины футболисты проходили исследование циркадианных ритмов на 2-й день пребывания в среднегорье. Мезор у них составил 65 уд/мин, акрофаза 24 ч. ритма приходилась на 16,5 ч., амплитуда равнялась 11 уд/мин. Косинор диаграмма 24 ч. ритма ЧСС футболистов представлена на рисунке 1.

Тяжелоатлеты проходили исследование циркадианных ритмов на 8, 15 и 17 день. У тяжелоатлетов мезор составил 76 уд/мин, акрофаза 24 ч. ритма приходилась на 16 ч., амплитуда - 9 уд/мин.

Женщины, занимающиеся пулевой стрельбой, проходили исследование на 11-12 день пребывания в среднегорье, мужчины – на 13. Групповые и индивидуальные параметры циркадианных ритмов ЧСС у женщин, занимающихся пулевой стрельбой: мезор 69 уд/мин, акрофаза ритма приходилась на 17 ч., амплитуда - 9 уд/мин; у мужчин параметры циркадианных ритмов ЧСС были немного ниже: мезор 67 уд/мин, акрофаза - 17 ч., амплитуда - 8 уд/мин.

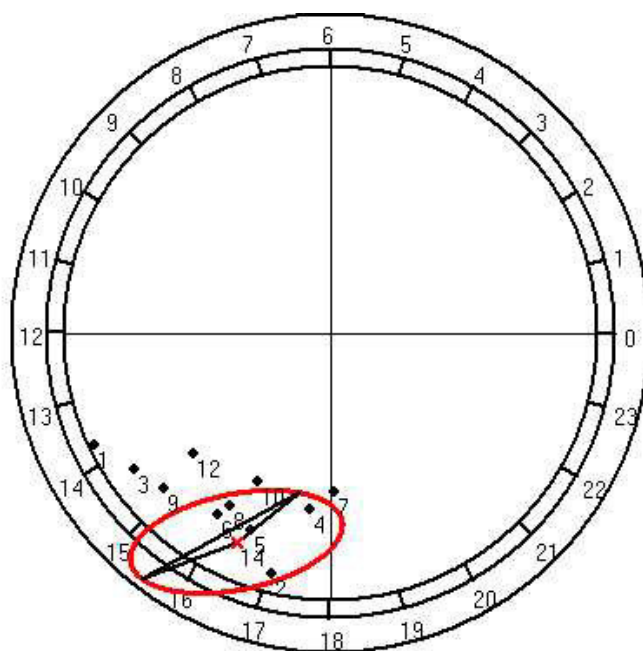


Рис. 1. Косинор диаграмма 24 ч. ритма частоты сердечных сокращений футболистов на 2-й день пребывания в среднегорье

Мужчины и женщины, занимающиеся фехтованием на колясках, проходили исследование ритмов на 4, 7,8 и 10 день. У спортсменов с ограниченными возможностями, занимающимися фехтованием на колясках, параметры ритмов несколько отличались от здоровых спортсменов. У женщин: мезор равнялся 74 уд/мин, акрофаза ритма приходилась на 15 ч., амплитуда составила 11 уд/мин.

Параметры циркадианных ритмов у мужчин, занимающимися фехтованием на колясках, были следующими: мезор 74 уд/мин, акрофаза - 15 ч., амплитуда - 14 уд/мин.

Мужчины пятиборцы проходили исследование суточного ритма на 15 день, а женщины – на 12 день пребывания в среднегорье. Исследование у них ритмичности сердечного ритма также показало наличие выраженного циркадианного 24 ч. ритма ЧСС. У женщин пятиборцев: мезор равнялся 74 уд/мин, акрофаза ритма приходилась на 15 ч., амплитуда - 14 уд/мин.

У высококвалифицированных пятиборцев мужчин параметры циркадианного 24 ч. ритма ЧСС составили: мезор 71 уд/мин, акрофаза ритма приходилась на 17 ч., амплитуда - 17 уд/мин.

Большие значения амплитуд ритмов, наблюдаемые у спортсменов пятиборцев, на наш взгляд могут быть связаны с тем, что в процессе спортивной деятельности им приходится решать более разнообразные по характеру, интенсивности и объему двигательные задачи, выполнять большие нагрузки.

Мужчины и женщины боксеры проходили исследование циркадианных ритмов на 3, 4, 8, 11, 13 и 14 день пребывания в среднегорье. У женщин боксеров были выявлены достоверные циркадианный 24 ч. и ультрадианный 12 ч. ритмы ЧСС. Для 24 ч. циркадианного ритма мезор равнялся 68,2 уд/мин, акрофаза ритма приходилась на 15,7 ч., амплитуда составила 10,7 уд/мин. Для 12 ч. ультрадианного ритма мезор равнялся 67,1 уд/мин, акрофаза ритма приходилась на 10,6 и 21,8 ч., амплитуда составила 4 уд/мин.

Мужчины боксеры также, как и женщины характеризовались выраженными достоверными 24 ч. и 12 ч. ритмами ЧСС. Параметры циркадианного 24 ч. ритма у мужчин боксеров были следующими: мезор 60 уд/мин, акрофаза - 16,7 ч., амплитуда - 15 уд/мин. Параметры 12 ч. ультрадианного ритма у мужчин боксеров составили: мезор 58,3 уд/мин, акрофаза - 10,7 и 21,5 ч., амплитуда – 2,2 уд/мин. Следовательно, мужчины боксеры отличались меньшими значениями мезора и значительно большей амплитудой циркадианного ритма, что свидетельствовало о больших адаптационных возможностях организма. Акрофазы ритмов и у мужчин, и у женщин боксеров приходились примерно на одно и то же время. Ультрадианные 12 ч. ритмы спортсменов характеризовались низкими значениями амплитуд. По-видимому, это связано с интенсивными периодами деятельности в дневное время и значительным снижением сердечного ритма и брадикардией в ночное время.

Таким образом, проведенные исследования циркадианных ритмов спортсменов разных видов спорта в разные дни пребывания (адаптации) к среднегорью показали наличие у всех групп выраженного циркадианного ритма ЧСС и следовательно, отсутствие десинхроноза. По-видимому, исходя из данных предыдущих исследований [8] значимым синхронизатором биологических ритмов спортсменов в данном случае выступает интенсивная физическая нагрузка.

Литература

- 1 Алякринский Б.С. Закон циркадианности и проблема десинхроноза / Б.С. Алякринский // Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины. Уфа: БГМИ, 1985. - Т. 1. - С. 6–7.
- 2 Алякринский Б.С. Проблемы циркадианности / Б. С. Алякринский // Биоритмологические исследования в космической биологии и медицине. Проблемы косм. биол.- М.: Наука, 1989. - С. 12-34.

- 3 Карп В. П. Математические методы исследования биоритмов / В. П. Карп, Г. С. Катинас // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И Комарова. – М.: Медицина, 1989. – С. 29 – 45.
- 4 Катинас Г.С. Хронобиология на современном этапе / Г. С. Катинас, С. М. Чибисов // Вестник РУДН. – 2012. – № 7. – С. 123–124.
- 5 Катинас Г.С. Аналитическая хронобиология / Г.С. Катинас, С.М. Чибисов, Г.М. Халаби, М.В. Дементьев // Под редакцией С.М.Чибисова. - Москва-Бейрут.: Монография. – 2017. - 224 с.
- 6 Комаров Ф.И. Хронобиология и роль в ее развитии проблемной комиссии по хронобиологии и хрономедицине РАМН // Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, Г.Д.Губин, С.И. Раппопорт.-М.,2012. -С.6-21.
- 7 Корягина Ю.В. Разработка автоматизированных систем диагностики и анализа различных компонентов подготовленности спортсмена / Ю.В. Корягина, С.В. Нопин, В.А. Блинов, О.А. Блинов // Теория и практика физической культуры. 2015. - № 8. - С. 101-104.
- 8 Корягина Ю.В. Биологические (околосуточные) ритмы высококвалифицированных спортсменов при адаптации к экстремальным условиям внешней среды / Ю.В. Корягина, Г.Н. Тер-Акопов, С.В. Нопин, Л.Г. Роголева // Теория и практика физической культуры. - 2018. - № 3. - С. 54-56.
- 9 Шереметьев С.Н. Травы на градиенте влажности почвы (водный обмен и структурно-функциональная организация) / С. Н. Шереметьев. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2005. - 271 с.
- 10 Halberg F. Some aspects of biological data analysis and transverse profiles of rhythms / F. Halberg // Circadian clocks. – Amsterdam etc., 1965. - P. 675-725.

References

- 1 Alyakrinsky B.S. The law of circadian behavior and the problem of desynchronosis / B.S. Alyakrinsky // Problems of chronobiology, chronopathology, chronopharmacology and chronomedicine. Ufa: BGMI, 1985. - Т. 1. - P. 6-7.
- 2 Alyakrinsky B.S. Problems of circadian behavior / B.S. Alyakrinsky // Biorhythmological research in space biology and medicine.
- 3 Karp V.P. Mathematical methods for the study of biorhythms / V. P. Karp, G.S. Katinas // Chronobiology and Chronomedicine [in Russian], / Edited by F.I Komarov. – М.: Meditsina, 1989. – P. 29 – 45.
- 4 Katinas G.S. Chronobiology at the present stage / G.S. Katinas, S.M. Chibisov // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. - 2012. - №7. P. 123-124.

- 5 Katinas G.S. Analytical chronobiology / G.S. Katinas, S.M. Chibisov, G.M. Halabi, M.V. Dementiev // Edited by S.M. Chibisov. - Moscow-Beirut: Monograph. - 2017. - 224 с.
- 6 Komarov F.I. Chronobiology and the role in its development of the problem commission on chronobiology and chronomedicine of the Russian Academy of Medical Sciences / F.I. Komarov, G.D. Gubin, S.I. Rappoport // Chronobiology and chronomedicine, M., 2012. - С.6-21.
- 7 Koryagina Yu.V. Development of automated systems for diagnosis and analysis of various components of athlete preparedness / Yu.V. Koryagina, S.V. Nopin, V.A. Blinov, O.A. Blinov // Theory and practice of physical culture. 2015. - No. 8. - P. 101-104.
- 8 Koryagina Yu.V. Biological (circus) rhythms of highly skilled athletes in adaptation to extreme environmental conditions / Yu.V. Koryagina, G.N. Ter-Akopov, S.V. Nopin, L.G. Rogulyova // Theory and practice of physical culture. - 2018. - No. 3. - P. 54-56.
- 9 Sheremetev S.N. Herbs on the soil moisture gradient (water exchange and structural-functional organization) / S.N. Sheremet'ev. - М.: The Association of Scientific Publications КМК, 2005. - 271 p.
- 10 Halberg F. Some aspects of the biological data analysis and transverse profiles of rhythms / F. Halberg // Circadian clocks. - Amsterdam etc., 1965. - P. 675-725.

Сведения об авторах: **Юлия Владиславовна Корягина** - руководитель центра медико-биологических технологий ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, д-р биол. наук, профессор, nauka@skfmba.ru; **Сергей Викторович Нопин** - ведущий научный сотрудник центра медико-биологических технологий ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, к-т тех. наук, work800@yandex.ru; **Гукас Николаевич Тер-Акопов** - генеральный директор ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, к-т экономических наук, sk@fmbamail.ru

УДК 612+617

РОЛЬ ЭПИФИЗА В СУТОЧНЫХ КОЛЕБАНИЯХ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС С АДЬЮВАНТНЫМ АРТРИТОМ

С.С. Наумов, К.В. Кильдишева, Э.Б. Арушанян
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ключевые слова: хронофармакология, эпифиз, мелатонин, ревматоидный артрит.

Аннотация. В статье проведена оценка вклада мозговой железы эпифиза и ее основного гормона мелатонина в организацию суточных колебаний воспалительного процесса при ревматоидном артрите в эксперименте. Показано, что адьювантный артрит приводит к снижению порога чувствительности к боли и к смещению пика болевых ощущений и гематологических маркеров воспаления на утреннее время. Удаление эпифиза приводило к снижению порога болевой чувствительности. При этом наименьший порог был зарегистрирован в утреннее время. Кроме того эпифизэктомия приводила к изменению суточного профиля гематологических показателей крови крыс. Мелатонин вызвал снижение болевой чувствительности и нивелировал проявления системной воспалительной реакции у крыс с адьювантным артритом.

**THE ROLE OF EPIPHYSIS IN THE DAILY VIBRATIONS OF
PATIENT SENSITIVITY AND HEMATOLOGICAL INDICES IN RATS
WITH ADJUVANT ARTHRITIS**

S.S. Naumov, K.V. Kildisheva, E.B. Arushanyan
FGBOU VO «Stavropol State Medical University» of the Ministry of
Health of the Russian Federation

Key words: chronopharmacology, epiphysis, melatonin, rheumatoid arthritis.

Annotation. The contribution of the epiphysis brain gland and its main melatonin hormone to the organization of diurnal fluctuations of the inflammatory process in rheumatoid arthritis in the experiment was assessed in the article. It is shown that adjuvant arthritis leads to a decrease in the threshold of sensitivity to pain and to a shift in the peak of pain and hematological markers of inflammation in the morning. The removal of the epiphysis led to a decrease in the threshold of pain sensitivity. At the same time, the smallest threshold was registered in the morning. In addition, epiphysectomy led to a change in the daily profile of hematological indices of rat blood. Melatonin caused a decrease in pain sensitivity and neutralized manifestations of a systemic inflammatory reaction in rats with adjuvant arthritis.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) является заболеванием с четко выраженной суточной периодичностью. В частности, боль и припухлость в

суставах более выражены в ранние утренние часы, а симптом «утренней скованности» является важным диагностическим критерием заболевания [6].

Как известно, в регуляции суточного периодизма активно участвует эпифиз. Его хроноторопная роль тесно связана с изменениями фоторежима и обеспечивается за счет выработки основного гормона мелатонина [2].

В связи с этим, представлялось интересным оценить вклад мозговой железы и мелатонина в организацию суточных колебаний воспалительного процесса при ревматоидном артрите в эксперименте, что и определило **цель** настоящего исследования.

Методы и организация исследования. Выполнено 3 серии опытов на 96 белых беспородных крысах- самцах массой 180-230 г. Исследования проводили в разное время суток (в утренние (7.00-8.00) и вечерние (19.00-20.00) часы. В первой серии изучена болевая чувствительность животных в норме и при моделировании адьювантного артрита (АА). Для этого субплантарно однократно инъецировали 0,1 мл адьюванта Фрейнда. Контролем служила группа крыс (12 особей), получавшая в том же объеме физиологический раствор. До введения АФ и спустя 14 дней у животных осуществляли забор крови и определяли болевую чувствительность с помощью метода «Горячая пластина» (ГП), который предназначен для измерения порога болевой чувствительности в ответ на термическое раздражение [5]. Животное помещали на горячую поверхность пластины ($t=55^{\circ}\text{C}$, не более 60 секунд) и регистрировали латентное время вертикальных стоек (ЛВ) и латентное время до первого облизывания лап (ЛВЛ), по которым судили о выраженности боли.

Во второй серии экспериментов (24 крысы), изучено влияние удаления эпифиза на болевую чувствительность и гематологические показатели в разное время суток. С этой целью, под общим наркозом (золетил 5 мг/кг, внутримышечно) осуществляли эпифизэктомию (ЭЭ) по методике модифицированной на кафедре фармакологии СтГМИ [4]. Контролем служили животные с ложной операцией, при которой проводили трепанацию черепа с последующим разрезом твердой мозговой оболочки.

В третьей серии (20 крыс), оценивали влияние мелатонина на суточные колебания болевой чувствительности и гематологические показатели при артрите. Мелатонин вводили внутривентрикулярно в дозе 0,1 мг/кг на протяжении 14 дней, в вечерние часы. Контролем служили инъекции физиологического раствора.

В образцах крови определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) - методом иммунотурбодиметрии реагентом CRPL3 на биохимическом модуле анализатора Cobas 6000, число лейкоцитов - автоматически на гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000. У животных с ЭЭ определяли содержание плазменного мелатонина методом двухстадийного иммуноферментного анализа на спектрофотметре ImmunoChem-2100 Microplate Reader

Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, с фиксированным световым режимом (свет включался в 8.00, выключался в 20.00). Все исследования проводились с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986).

Результаты были обработаны с помощью парного критерия Стьюдента в пакете компьютерных программ Biostat. Достоверными считались данные при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка болевой чувствительности интактных крыс в тесте ГП показало, что ЛВ было выше в утреннее время и ниже вечерние часы ($20,7 \pm 1,7$ и $15,4 \pm 2,4$ соответственно). У крыс с АА возрастала болевая чувствительность судя по достоверному снижению ЛВ стоек, как в утренние, так и в вечерние часы. Одновременно нарастала частота облизываний лап (с $4,2 \pm 0,3$ до $8,4 \pm 2,1$, $P < 0,05$). При этом менялась суточная динамика болевой чувствительности: ЛВ было достоверно ниже утром, по сравнению с вечерними определениями и группой интактных животных.

У интактных животных уровень лейкоцитов и С-РБ утром был ниже, чем вечером. АА сопровождался лейкоцитозом и ростом уровня С-РБ, наиболее выраженным в утренние часы (табл. 1).

Таким образом, адьювантный артрит приводит к снижению порога чувствительности к боли и к смещению пика болевых ощущений и гематологических маркеров воспаления на утреннее время.

Удаление эпифиза привело к изменениям суточных колебаний болевой чувствительности. Выявлено значимое снижение ЛВ вертикальной стойки, наиболее выраженное в утренние часы. Количество облизываний лап было ниже, чем у животных с ложной операцией. У ложноперирированных животных ЛВЛ и ЛВ вертикальных стоек было несколько выше в начале дня, а к вечеру снижалось (табл. 2). Таким образом, удаление эпифиза приводило

к снижению ЛВ реакции на раздражитель, и смещению пика болевых ощущений на утренние часы.

Таблица 1

Суточная динамика уровня лейкоцитов и С-РБ у крыс с адьювантным артритом

Группы	Время суток	Исходные данные		На 14-е сутки АА	
		Лейкоциты, *10 ⁹ /л	С-РБ, мг/л	Лейкоциты, *10 ⁹ /л	С-РБ, мг/л
Интактные (физраствор)	1	6,9±0,2	1,4±0,2	6,7±0,2	1,6±0,2
	2	7,9±0,2	2,4±0,2	7,4±0,2	2,2±0,2
АА	1	6,8±0,2	1,5±0,1	35,2±3,1*	39,2±2,1*
	2	7,7±0,2	2,3±0,2	27,8±2,1*	36,4±1,5*
АА+физ.раствор (контроль)	1	7,2±0,2	1,4±0,1	36,4±2,9*	40,3±4,2*
	2	7,8±0,1	2,8±0,2	28,1±2,7*	37,3±2,3*
АА+физ.раствор (контроль)	1	36,4±2,9	40,3±4,2	41,2±3,7	57,9±3,7
	2	28,1±2,7	37,3±2,3	36,7±3,8	49,4±3,2 ⁺
АА+МТ 0,1 мг/кг	1	35,1±2,1	38,9±1,4	19,0±1,6*	23,1±2,1*
	2	28,4±1,5	37,4±0,5	17,6±1,8*	18,7±1,2*

Примечания:

АА – адьювантный артрит; *-достоверность различий по сравнению с интактными животными, $p < 0,05$ (парный критерий Стьюдента)

+ - достоверность различий по сравнению с утренней группой.

1- утренние определения

2- вечерние определения

Таблица 2

Влияние эпифизэктомии на болевую чувствительность крыс в разное время суток

Время суток	ЛВ облизывания лап	Число облизываний	ЛВ вертикальных стоек
Ложная операция			
утро	6,48±2,06	3,5±1,37	24,6±6,45
вечер	4,98±1,9	5,0±2,0	21,85±5,74
Эпифизэктомия			
утро	3,25±1,22 ⁺	2,66±1,21	4,26±1,32 ⁺
вечер	4,71±1,01 [*]	3,83±1,72	11,76±5,17 ^{*+}

Примечания:

*-достоверность различий по сравнению с утренними определениями, $p < 0,05$ (парный критерий Стьюдента);

+достоверность различий по сравнению с ложнооперированной группой, $p < 0,05$ (парный критерий Стьюдента)

После удаления эпифиза значительно возросло количество лейкоцитов утром с $7,8 \pm 0,2$ до $12,7 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($P < 0,05$) и вечером с $6,9 \pm 0,2$ до $15,4 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($P < 0,05$). Судя по абсолютным значениям, повышение лейкоцитов оказалось наиболее выраженным в вечерние часы. Наблюдался рост уровня С-реактивного белка в утренние часы. У крыс с ложной операцией также зарегистрирована тенденция к увеличению количества лейкоцитов и С-РБ, однако эти показатели были значительно ниже, чем в группе с эпифизэктомией. При этом суточные колебания оставались без изменений. Удаление эпифиза привело к снижению концентрации плазменного мелатонина. У животных с ЛО количество лейкоцитов в утренние часы оказалось более высоким. Напротив, содержание С-реактивного белка оказывалось выше вечером. Концентрация плазменного мелатонина вечером была значительно выше, чем утром (табл. 3).

Таблица 3

Суточные колебания гематологических показателей у крыс после удаления эпифиза

Группы	Время суток	Исходные данные			После эпифизэктомии		
		Лейкоциты, *10 ⁹ /л	С-РБ	Мелатонин, пг/мл	Лейкоциты, *10 ⁹ /л	С-РБ	Мелатонин, пг/мл
Ложная операция	1	8,1±0,2	1,2±0,1	6,1±0,1	11,2±0,2	3,9±0,2	11,4±0,4
	2	7,3±0,1	1,8±0,1	6,9±0,2	9,8±0,1	4,8±0,1	10,3±0,2
Эпифизэктомия	1	7,8±0,2	1,3±0,1	28,2±2,1	12,7±0,2 [#]	6,7±0,2 [#]	31,8±2,4
	2	6,9±0,2	1,9±0,2	93,7±5,6*	15,4±0,2 ^{**#}	7,1±0,2 [#]	101,5±4,6

Примечания: 1-утренние определения, 2-вечерние определения
- достоверность различий по сравнению с исходными данными
Остальные обозначения см. таблицу 1.

Таким образом, удаление эпифиза приводило к снижению порога болевой чувствительности. При этом наименьший порог был зарегистрирован в утреннее время. Кроме того эпифизэктомия приводила к изменению суточного профиля гематологических показателей крови крыс.

Введение животным мелатонина увеличивало ЛВ вертикальных стоек с 6,5±1,1 до 11,4±2,6 секунд в утренние и с 9,0±0,4 до 13,6±1,1 секунд в вечерние часы (p<0,05). Кроме того, значительно снизился уровень лейкоцитов и С-РБ (как в утренние так и в вечерние часы) (табл. 1).

Таким образом мелатонин вызвал снижение болевой чувствительности и нивелировал проявления системной воспалительной реакции у крыс с адьювантным артритом.

В данном исследовании получены доказательства регулирующего влияния эпифиза на суточные колебания болевой чувствительности и концентрации лейкоцитов и С-реактивного белка у крыс. Это может быть связано с секреторной активностью эпифиза. Поскольку его удаление совпадает с падением плазменного уровня его основного гормона мелатонина.

Коррекцию в дезорганизованной динамике болевой чувствительности и колебаний показателей крови гормон обеспечивает путем регуляции деятельности основного ритмзадающего механизма - супрахиазматических

ядер гипоталамуса. При этом имеет значение регуляция мелатонином вторичных осцилляторных структур, участвующих во временной организации эмоционального поведения.

Представленные факты свидетельствуют о том, что АА вызывает дезорганизацию биологических ритмов, которая проявляется в нарушении суточного профиля болевой чувствительности и гематологических маркеров воспаления. Введение мелатонина крысам с адьювантным артритом нормализовало циркадианный ритм болевой чувствительности, привело к понижению выраженности воспалительной реакции. Это может быть связано с тем что эпифиз участвует в контроле за периодическими сезонными колебаниями иммунной системы, что должно иметь значение при терапии сезонной патологии, подобной ревматоидному артриту [2].

Мелатонин восстанавливая циркадианные ритмы, нарушенные при хронической боли, улучшает сон, нормализует адаптивные возможности организма. С другой стороны, гормон, обладая антитревожным действием, способствует снижению тревоги и вегетативных реакций и повышает болевой порог [10].

В нормализации суточного периодизма при адьювантном артрите может иметь значение тот факт, что мелатонин уменьшает боль за счет опосредованного действия на бензодиазепиновую, опиоидную, серотонинергическую, дофаминергическую, глутаматергическую системы [7,9,11].

Известно, что под влиянием мелатонина происходит ограничение окислительного стресса, в сочетании с противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами [1,3].

Заключение. Таким образом, факты полученные в данном исследовании показали, что адьювантный артрит вызывает дизритмию у крыс, которая проявляется в нарушении суточных колебаний порога болевой чувствительности, а также уровня лейкоцитов и С-реактивного белка в крови животных. Удаление эпифиза приводит к снижению порога болевой чувствительности в утренние часы. При этом установлено, что нарушается суточная динамика выработки лейкоцитов, С-РБ и мелатонина. Мелатонин вызывает анальгезирующий и противовоспалительные эффекты с восстановлением профиля суточных колебаний болевой чувствительности и гематологических показателей.

Литература

1. Арушанян Э.Б. Обезболивающие свойства эпифизарного гормона мелатонина / Э.Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. - 75. - № 8. - С. 44-48.
2. Арушанян Э.Б. Мелатонин: биология, фармакология, клиника / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Ставрополь. - 2015. – 396 с.
3. Арушанян Э.Б. Противовоспалительные возможности мелатонина / Э.Б. Арушанян, С.С. Наумов // Клиническая медицина. - 2013.-№ 7.-С. 18-22.
4. Ованесов К.Б. Новый подход к удалению эпифиза у крыс / К.Б. Ованесов // Актуальные проблемы хирургии. - Ставрополь.-1987 –С.173-175.
5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев // Москва. – Медицина. - 2005. - 832 с.
6. Cutolo M. Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis/ M. Cutolo // Curr. Opin. Rheumatol. - 2012. - 24. - P. 312-318.
7. Laste G. Melatonin administration reduces inflammatory pain in rats / G. Laste, I. Macedo, J. Rozisky et al. // J Pain Res. - 2012. - 5. - P. 359–362.
8. Maestroni G.J.M. Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors / G.J.M. Maestroni, A. Sulli, C. Pizzorni et al. // Ann. NY Acad. Sci. - 2002. - 966. - P. 271–275.
9. Mickle A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: a centrally mediated process / A. Mickle, M. Sood, Z. Zhang et al. // Pain. - 2010. - 149. - P. 555 – 564.
10. Wilhelmsen M. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies / M. Wilhelmsen, I. Amirian, J.R. Russel, J. Rosenberg, I. Gogenur // J Pineal Res. - 2011. - 51. – P. 270—277.
11. Zanette S. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial / S. Zanette, R. Verdelino, G. Laste et al. // BMC Pharmacol Toxicol. – 2014. - 15. - P. 40.

References

1. Arushanyan E.B. Analgesic properties of the epiphyseal hormone melatonin / EB Arushanyan // Experimental and Clinical Pharmacology. - 2012. - 75. - №. 8. - P. 44-48.
2. Arushanyan E.B. Melatonin: Biology, Pharmacology, Clinic / EB Arushanyan, E.V. Beyer // Stavropol. - 2015. - 396 p.

3. Arushanyan E.B. Anti-inflammatory capabilities of melatonin / EB Arushanyan, S.S. Naumov // Clinical medicine. - 2013. - No. 7. - P. 18-22.
4. Ovanesov K.B. A new approach to the removal of the epiphysis in rats / K.B. Ovanesov // Actual problems of surgery. - Stavropol. - 1987 - P. 173-175.
5. Khabriev R.U. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / R.U. Khabriev // Moscow. - Medicine. - 2005.-832 p.
6. Cutolo M. Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis/ M. Cutolo // Curr. Opin. Rheumatol. - 2012. - 24. - P. 312-318.
7. Laste G. Melatonin administration reduces inflammatory pain in rats / G. Laste, I. Macedo, J. Rozisky et al. // J Pain Res. - 2012. - 5. - P. 359–362.
8. Maestroni G.J.M. Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors / G.J.M. Maestroni, A. Sulli, C. Pizzorni et al. // Ann. NY Acad. Sci. - 2002. - 966. - P. 271–275.
9. Mickle A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: a centrally mediated process / A. Mickle, M. Sood, Z. Zhang et al. // Pain. - 2010. - 149. - P. 555 – 564.
10. Wilhelmsen M. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies / M. Wilhelmsen, I. Amirian, J.R. Russel, J. Rosenberg, I. Gogenur // J Pineal Res. - 2011. - 51. – P. 270—277.
11. Zanette S. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial / S. Zanette, R. Vercelino, G. Laste et al. // BMC Pharmacol Toxicol. – 2014. - 15. - P. 40.

Сведения об авторах: **Станислав Сергеевич Наумов** - ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент; **Ксения Владимировна Кильдишева** – аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»; **Арушанян Эдуард Бениаминович** – заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор.

УДК 612.5+612.6+796

**АДАПТАЦИЯ ОРГАНИЗМА ПОДРОСТКОВ 12-13 ЛЕТ К
СЕМИДНЕВНЫМ ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ
ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ТЕМПЕРАТУРЫ**

Т.С. Пронина, Е.А. Павлов

ФГНУ «Институт Возрастной физиологии Российской академии
образования», Москва

ФГБОУ ВО РГУФКСМиТ, Москва

Ключевые слова: физическая нагрузка, циркадианный ритм температуры, подростки.

Аннотация. Представлены результаты исследования процесса термоадаптации организма подростков 12-13 лет к физическим нагрузкам во время семидневного похода в горы Кавказа. У каждого из 10 подростков, каждый день определяли циркадианный ритм температуры (ЦРТ) кожи методом «Термохрон iButton» по показателям мезора и амплитуды. Выявлено, что семидневная динамика мезора схожа с динамикой амплитуды ЦРТ. Наибольшие величины обеих хронопоказателей обнаружены на второй и пятый день похода, когда была наибольшая физическая нагрузка (по субъективным оценкам). Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что физические нагрузки семидневного похода в горы оказывают существенное влияние на архитектонику и параметры ЦРТ у подростков 12-13 лет.

**ADAPTATION OF THE ORGANISM OF ADOLESCENTS 12-13 YEARS
FOR SEVEN LEGAL PHYSICAL LOADS BY INDICATORS OF
CIRCADIAN RHYTHM OF TEMPERATURE**

T.S. Pronina, E.A. Pavlov

Key words: physical load, circadian rhythm of temperature, teenagers.

Annotation. The results of the study of the process of thermoadaptation of the organism of adolescents aged 12-13 years to physical loads during a seven-day trek to the Caucasus Mountains are presented. Each of the 10 adolescents, each day, was assigned a circadian temperature rhythm (CRT) of the skin using the «Thermochron iButton» method in terms of mesor and amplitude. It was revealed that the seven-day dynamics of the mesor is similar to the dynamics of the amplitude. The greatest values of both chrono-indicators were found on the second and fifth days of the trip, when there was the greatest physical load (according to subjective estimates). The results of this work show that the physical loads of the

seven-day campaign in the mountains of adolescents 12-13 years have a significant impact on architectonics and the parameters of the CRT.

Введение. Термоадаптация - один из важнейших механизмов, который обеспечивает функционирование организма в существующих условиях. Температура (Т) тела отражает состояние гомеостаза, является одним из интегративных показателей общего состояния организма, в том числе, его энергетического обмена и функционирования нейроэндокринной системы. Этот показатель в хронофизиологии называют «золотым стандартом», он просто и объективно определяет состояние организма [2,11,12]. Терморегуляционные механизмы позволяют сохранять достаточную работоспособность практически независимо от температуры окружающей среды. Тепловой баланс регулируется сложно, он определяется соотношением теплопродукции и теплоотдачи. Отведение тепла – важнейшая задача терморегуляции, а изменение уровня теплоотдачи зависит от уровня колебаний энергетического обмена и определяется уровнем основного обмена [1,6,]. Кожная температура является показателем функционального состоянием организма, оценка которого имеет значение в ситуации, связанной с адаптацией к факторам внешней среды, к мышечной деятельности, и отражает интенсивность теплоотдачи, которая в свою очередь, зависит от теплопродукции. Известно, что супрахиазматические ядра гипоталамуса (SCN) являются терморегуляторным центром, сигналы от которого инициируют механизмы усиления или потери тепла, создавая, таким образом, циркадианный ритм температуры (ЦРТ) тела. SCN организует циркадные ритмы в поведении и физиологии через эндокринной и нервные пути. Гормональные системы включают мелатонин, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и гипоталамо-гипофизарно-щитовидную оси.

Исследования ритмов Т в онтогенезе человека, в основном, касаются сравнения больших возрастных периодов: инфантильного, зрелого и старческого. В настоящее время имеется множество оснований для экспериментального изучения околосуточных (циркадианных) ритмов температуры (ЦРТ) у детей разного возраста при различных состояниях и нагрузках. Литературные данные и результаты наших многолетних исследований ЦРТ (циркадианного ритма температуры) показывают, что эти ритмы обладают индивидуальными, возрастными и половыми особенностями, которые подлежат основательному и системному изучению. Хронобиологические характеристики функционального состояния ребенка являются наиболее чувствительными индикаторами [5,7,8].

Возрастные особенности одного из показателей энергетического гомеостатизма – температуры, с учетом ее суточных изменений, в разные периоды активности организма в течение суток, расширяют представление о становлении терморегуляторных функций в период полового созревания. Основными параметрами ЦР являются средний уровень (мезор), и амплитуда колебаний. Мезор «отражает» центральную линию, вокруг происходят колебания физиологической функции на протяжении суток, то есть является показателем среднесуточной величины теплоотдачи. Амплитуда ЦР наиболее пластичный показатель, этот показатель одним из первых отражает влияние как внутренних, так и внешних факторов на организм. Изменение амплитуды служит показателем адаптационного процесса как краткосрочного, так и долгосрочного. Общеизвестным маркером циркадианного ритма считаются ритмы температуры тела, мелатонина и кортизола. Динамика амплитуды ЦРТ кожи свидетельствует об изменении многих функциональных систем организма: капиллярной системы кожи, теплоотдачи подкожной жировой прослойки, а также активности центральных органов, ответственных за цикл «активность – сон». Такая совокупность реакций отражает термовегетативную функцию человека.

Настоящая работа проводилась для исследования ЦР термовегетативной функции по величинам хронопоказателей у подростков 12-13 лет во время семидневного похода в горы, когда ежедневная физическая нагрузка на незрелый организм достаточна велика. Кроме того, необходимо было проследить динамику Т в период сна, когда организм не подвергался внешним влияниям. Появление портативных, высокотехнологичных приборов, регистрирующих Т кожи с частыми интервалами, делает возможным исследование суточных изменений термовегетативной функции при многодневных физических нагрузках, что является важным для выявления энергетических особенностей организма подростка.

Методы и организация исследования. Исследование динамических изменений этой функции оценивали по ежедневным суммарным величинам мезора и амплитуды ЦРТ. Кроме того, для определения влияния физической нагрузки на динамику Т в период сна, отдельно были рассчитаны средний уровень и амплитуда колебаний в период с 22-х до 7 часов утра.

Основу выбора вегетативного показателя (Т кожи) составили следующие требования: простота и воспроизводимость, возможность

периодической регистрации, минимальные неудобства для испытуемых в проведении исследования без отрыва от режима дня.

Для измерения T кожи был использован метод «Термохрон iButton» [4], который дает возможность провести мониторинг T с любым заданным интервалом тестирования. Основу выбора метода составили следующие требования: простота и воспроизводимость, выраженность ритмичности в исследуемый период, возможность периодической регистрации, пригодность для самонаблюдения, минимальные неудобства для испытуемых, минимальные неудобства в проведении исследования без отрыва от режима школьного обучения, домашней работы и сна. У 10 подростков 12-13 лет (8 мальчиков и 2 девочки) T измеряли (в градусах C) на верхней трети плеча с помощью таблетки-термометра. Измерения проводили круглосуточно с 10-минутными интервалами на протяжении 7 дней похода в горы Кавказа. У каждого подростка на протяжении одних суток было зарегистрировано 145 результатов измеренной T . Сначала рассчитывали индивидуальные ритмологические показатели ЦРТ – мезор и амплитуду, затем суточные результаты у 10 испытуемых объединяли. Кроме того, во время похода у подростков проводили ежедневную субъективную оценку (в баллах) общей физической нагрузки. Контролем служили суммарные хронопоказатели ЦРТ (на протяжении трех суток) у этих же подростков уже в школьно-домашних условиях.

Результаты исследования и их обсуждение. Динамика мезора, амплитуды ЦРТ и общей физической нагрузки у группы подростков 12-13 лет во время семи дней похода представлена на рисунке 1. Амплитуда ЦРТ в первые три дня меняется незначительно, снижаясь на четвертый день ($p < 0,05$), и только на пятый день имеет место значительное увеличение ($p < 0,01$). В последние два дня наблюдается резкое снижение этого хронопоказателя до контрольной величины (школьно-домашнее пребывание ($p < 0,01$)).

Эти изменения ЦРТ синхронны с динамикой ежедневной общей физической нагрузки у подростков: первое небольшое увеличение на второй день похода и значительное возрастание физической нагрузки на 5 день. Динамика средней ночной температуры у подростков в период 7 дней похода изменяется иначе, чем среднесуточная. Так, в первый день ночная T велика, на второй день T сна резко падает ($p < 0,01$), (в то время как среднесуточная величина увеличивается) в последующие дни наблюдается синхронный

процесс: увеличение как мезора, так и ночной T, достигая максимальных величин на 5 день ($p < 0,01$).

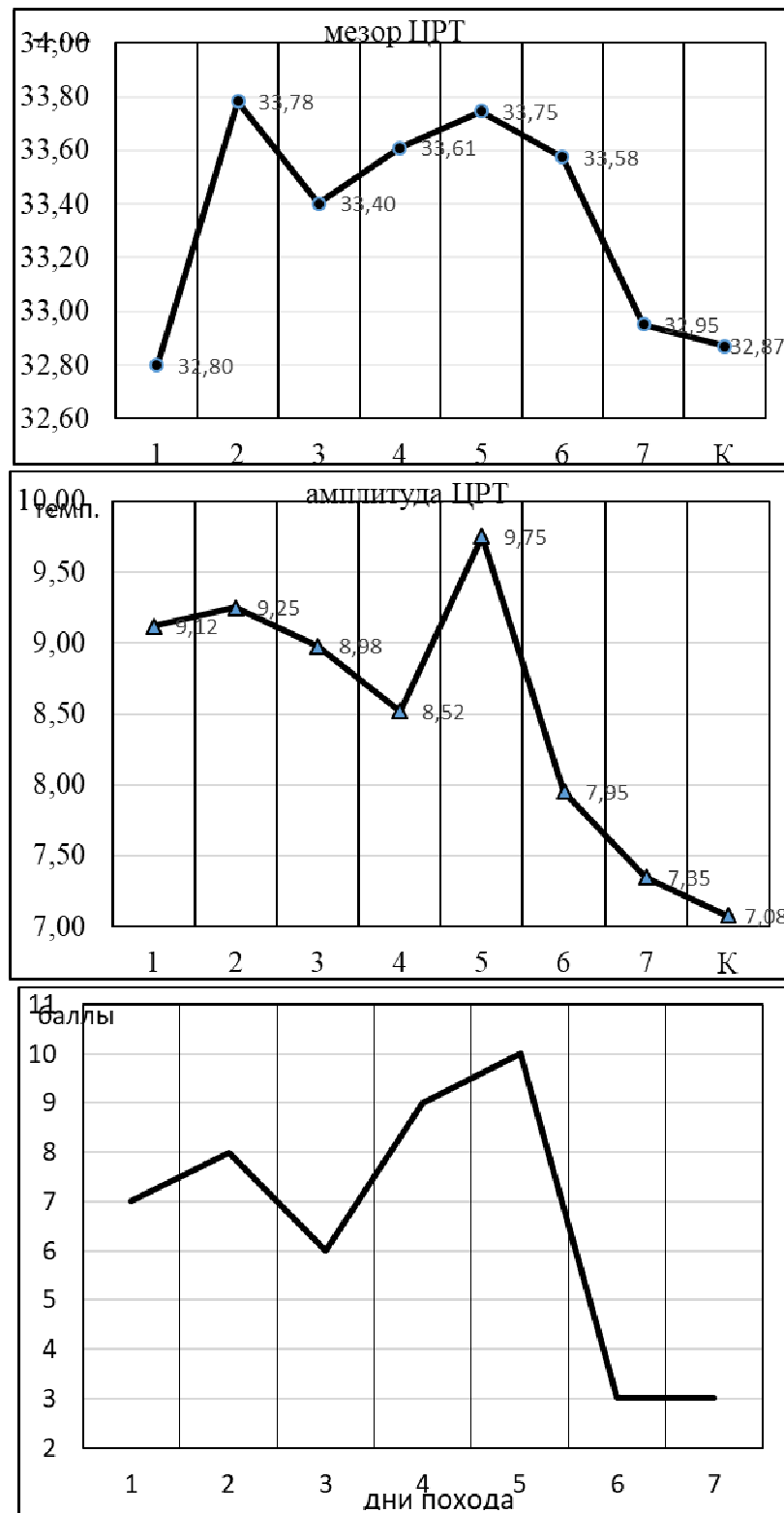


Рис. 1. Динамика мезора (верхний рис.), амплитуды (средний рис.) ЦРТ и общей физической нагрузки (нижний рис.) у подростков во время похода

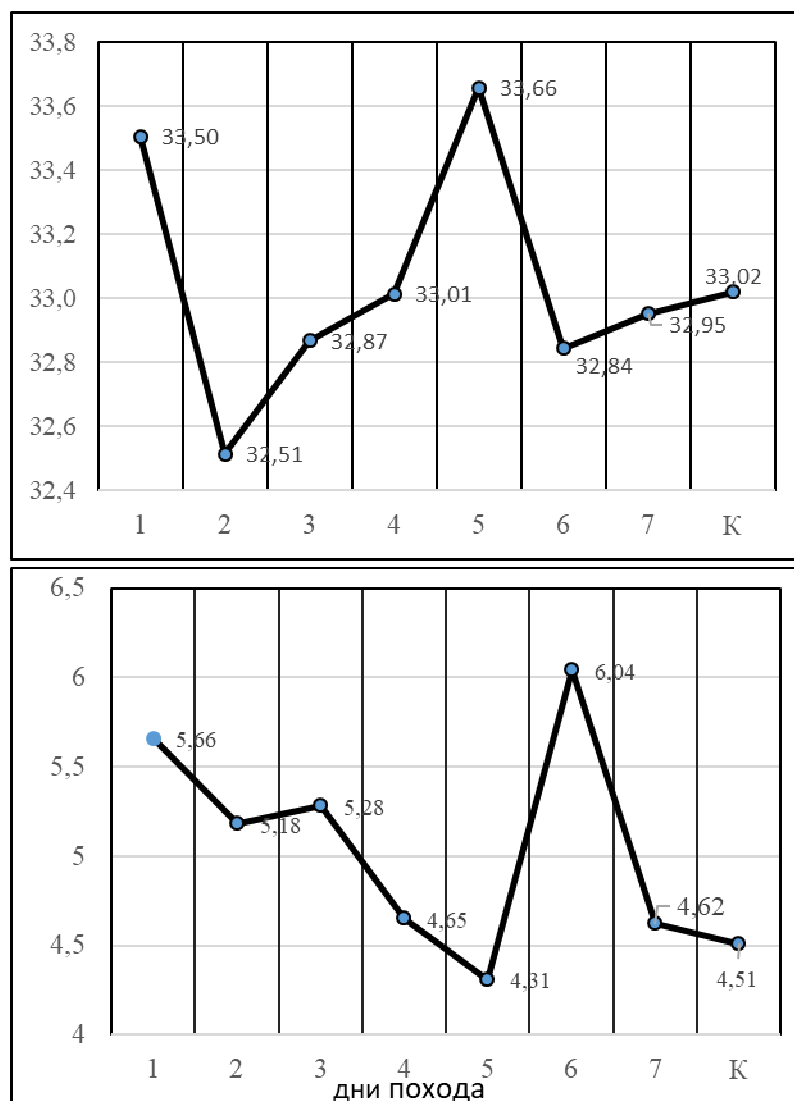


Рис. 2. Динамика температуры в периоды сна: средний уровень (верхний рис.), амплитуда (нижний рис.)

Амплитуда ночных колебаний T снижается до минимума в пятую ночь и максимально возрастает в шестую ($p < 0,01$), то есть, на следующие сутки после максимальной физической нагрузки и максимальных показателей ЦРТ.

Образование тепла зависит от общей метаболической активности, главным компонентом которой является метаболизм скелетных мышц. Внешняя температура на работоспособность человека оказывает небольшое влияние. Известно, что при всех видах мышечной активности, резко увеличивается нагрузка на терморегуляционный аппарат. в первую очередь, на периферическую часть системы – кожу [10].

Результаты настоящей работы являются доказательством того, что многодневная физическая нагрузка на организм подростков 12-13 лет оказывает существенное влияние на параметры ЦРТ. Количественное

изменение процесса теплоотдачи организма (мезор ЦРТ) на второй и пятый день похода отражает степень влияния общей физической нагрузки на нейроэндокринную и вегетативную системы подростка. Динамика амплитуды ЦРТ отражает высокую суточную лабильность (сужение и расширение хронодезма ЦРТ) характера адаптационного процесса. Особенно это проявляется на 4 и 5 день похода, когда теплоотдача падает (4 день) и резко возрастает (5 день). Сужение или расширение коридора (хронодезма) суточных колебаний является временным показателем процесса адаптации. Схожесть динамики мезора и амплитуды ЦРТ в дни похода при увеличении общей физической нагрузки на второй и на пятый день похода, является показателем однонаправленного изменения архитектоники ЦРТ в процессе термоадаптации организма подростка, у которого все физиологические системы находятся в незрелом состоянии. Интересно, что динамика ночной Т в первые два дня находится в противофазе с показателями ЦРТ. Только на 5 день, когда физическая нагрузка максимальна и все показатели резко возрастают, ночная Т также достигает максимальных величин. Феномен падения амплитуды ночных колебаний Т на пятые сутки и резкое увеличение этого показателя в шестую ночь может рассматриваться с точки зрения неврологического состояния ребенка: после тяжелой физической нагрузки процесс сна подростка меняет характер.

Известно, что цикл сон/бодрствование также связан с ритмами поведенческой активности, воздействиями окружающей среды и зависит от ритма множества гормонов, таких как мелатонин, кортизол, гормон роста, пролактин и ТТГ. Очень важна, в этом отношении, роль мелатонина, регулирующего суточный ритм организма и участвующего во многих физиологических функциях. Суточный мониторинг может выявить (косвенным образом) особенности секретируемого гормона у детей и его влияние и роль в адаптации к физическим нагрузкам. Научные работы в последние два десятилетия значительно способствовали анализу основных процессов, лежащих в основе регулирования сна. Результаты этих исследований будут играть важную роль в будущих достижениях в этой области [8]. Такие исследования будут способствовать развитию соответствующих стратегий предотвращения или ослабления негативных последствий влияния на циркадный ритм.

Характер изменений показателей ЦРТ у детей в процессе долгосрочной адаптации к напряженной мышечной деятельности можно рассматривать и в плане взаимодействия механизмов теплопродукции и теплоотдачи.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о сложном процессе теплоотдачи в процессе семидневной физической нагрузки. Дальнейшее изучение этой проблемы требует последующих исследований механизмов поддержания теплового баланса при напряженной мышечной деятельности, в особенности, у детей.

В настоящее время в литературе имеется много противоречивых сведений о связи изменений величины амплитуды суточных ритмов с процессами быстрой или медленной адаптации к внешним условиям [3]. Экзогенные факторы, такие как: тепловое воздействие перед сном или яркий свет во время сна, социальный стресс, могут изменить амплитуду ЦРТ. Детский организм характеризуется выраженной подвижностью и малой устойчивостью параметров суточных ритмов, что обусловлено анатомо-физиологической незрелостью органов, их гетерохронным созреванием, лабильностью возбуждения и торможения. Т тела зависит от функционирования других физиологических систем [13, 14]. На каждом из этапов индивидуального развития организма обнаруживается сложная зависимость активности механизмов терморегуляции от роста и развития, интенсивности обменных процессов и состояния ряда вегетативных функций.

Для получения более полного представления об адаптивных возможностях организма подростков в процессе полового созревания планируется исследовать действие специфической физической нагрузки на термовегетативную функцию у других возрастных групп. Спортивные практики должны учитывать индивидуальные околосуточные ритмы Т для оптимизации тренировочных процессов и облегчения процессов реадаптации.

Выводы. Метод «Термохрон iButton» является информативным для определения термовегетативной реакции у человека при многодневных физических нагрузках. Физические нагрузки семидневного похода в горы подростков 12-13 лет оказывают существенное влияние на архитектуру и показатели ЦРТ. Изменения термовегетативной функции синхронны со степенью общей физической нагрузки во время похода и отражают динамику термоадаптации организма подростка. Показатели ночной Т (средний уровень и амплитуда колебаний) отражают сложную взаимосвязь и зависимость гомеостаза сна не только от дневных физических нагрузок, но и от нервного напряжения организма подростка.

Литература

1. Антропова М.В. Физическое развитие подростков и их работоспособность / М.Ф. Антропова // Физиология развития подростка. М.: Педагогика - 1988. - С. 158.
2. Губин Г.Д. Температура тела человека как проблема хронобиологии. Теоретические и практические аспекты. Циклы. / Г.Д. Губин, Д.Г. Губин, С.В. Куликова // Материалы третьей международной конференции. – Ставрополь: СевКавГТУ. – 2001. – С. 95-116.
3. Павлов Е.А. Влияние экстремальных факторов подземной среды на суточный ритм температуры тела спортсменов спелеологов / Е.А. Павлов, Т.С. Пронина, Т.А. Филиппова. // Материалы 1 российского съезда по хронобиологии и хрономедицине. Владикавказ. – 2008 - С. 96-98.
4. Программа Thermo Chron Revisor, [Электронный ресурс] – URL www.elin.ru. (дата обращения 10.01.2005).
5. Пронина Т.С. Циркадианный ритм температуры кожи у детей в период полового созревания / Т.С. Пронина, Н.И. Орлова., В.П. Рыбаков // Физиология Человека. – 2015 – Т. 41. - №2. - С. 74–84.
6. Сонькин В.Д. Гомеостатический несократительный термогенез у человека: факты и гипотезы. / В.Д. Сонькин А.А. Кирдин., Р.С. Андреев., Е.Б. Акимов // Физиология человека. – 2010. - Т 36. (5). - С. 121.
7. Сонькин В.Д. Развитие мышечной энергетики и работоспособности в онтогенезе. / В.Д. Сонькин, Р.В. Тамбовцева. – М.: Изд. Дом «Либроком», - 2011. – 368 с.
8. Borbély A.A. From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives /A.A. Borbely // Arch Ital Biol.- 2001- V. - 139 – P. 53–61.
9. McArdle W.D. Physiology of exercise: nutrition, energy and human performance. / W.D. McArdle, F.I. Katch, V.L. Katch Philadelphia, PA: Kluwer Health /Lippincott Williams and Wilkins. - 2015. - 1028 p.
10. Rowland T. Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited. // J Appl Physiol. – 2008. – V.105. – P. 718–724.
11. Refinetti R. The circadian rhythm of body temperature. / R. Refinetti // Front Biosci. – 2010 - Jan 1 – 15. - P. 564-94.
12. Reinberg A. Problems related to circadian rhythms in human skin and their validation. / A. Reinberg, I. Le Fur, E.Tschachier // J. Invest. Dermatol. 1998 – V.111. (4)- P. 708-9.
13. Scheer F.A. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. / F.A. Scheer, K. Hu, H. Evoniuk, EE Kelly,

A. Malhotra A, MF Hilton, S.A. Shea //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010 – V. - 107 -P. 20541–20546.

14. Van Someren E. J. Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications / R.J. Raymann, E.J. Scherder, H.A. Daanen, D.F. Swaab // Ageing Res. Rev. - 2002. - Sep. - V.1. - №4. - P.721-778.

References

1. Antropova M.V. Physical development of adolescents and their work capacity // Physiology of development of adolescents. M: Pedagogy - 1988. - P. 158.
2. Gubin G.D. The human body temperature as a problem of chronobiology. Theoretical and practical aspects. Cycles. / D.G. Gubin, S.V. Kulikova // Materials of the third international conference. - Stavropol: SevKavSTU. - 2001. - P. 95-116.
3. Pavlov EA Influence of extreme factors of the underground environment on the circadian rhythm of the body temperature of speleologists sportsmen / EA. Pavlov, T.S .Pronina, T.A. Filippova // Materials of the 1st congress on chronobiology and chronomedicine. Vladikavkaz. - 2008 - P. 96-98.
4. Program Thermo Chron Revisor, [Electronic resource] - URLwww.elin.ru. / (Circulation date 10.01.2005).
5. Pronina TS, Circadian rhythm of skin temperature in children during puberty / T.S. Pronina N.I. Orlova, V.P. Rybakov // Physiology of Man. - 2015 - Vol. 41. - №2. - P. 74-84.
6. Sonkin V.D. Homeostatic incontinent thermogenesis in humans: facts and hypotheses. / V.D. Sonkin A.A. Kirdin, R.S. Andreev, E.B. Akimov // Physiology of man. - 2010. - T 36. (5). - P. 121.
7. Sonkin V.D. Development of muscular energy and working capacity in ontogenesis. / V.D. Son'kin, R.V. Tambovtseva. - Moscow: Izd. House «Librocom». - 2011. - 368 p.
8. Borbély A.A. From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives /A.A. Borbely // Arch Ital Biol.- 2001- V. - 139 – P. 53–61.
9. McArdle W.D. Physiology of exercise: nutrition, energy and human performance. / W.D. McArdle, F.I. Katch, V.L. Katch Philadelphia, PA: Kluwer Health /Lippincott Williams and Wilkins. - 2015. - 1028 p.
10. Rowland T. Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited. // J Appl Physiol. – 2008. – V.105. – P. 718–724.
11. Refinetti R. The circadian rhythm of body temperature. / R. Refinetti // Front Biosci. – 2010 - Jan 1 – 15. - P. 564-94.

12. Reinberg A. Problems related to circadian rhythms in human skin and their validation. / A. Reinberg, I. Le Fur, E.Tschachier // J. Invest. Dermatol. 1998 – V.111. (4)- P. 708-9.
13. Scheer F.A. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. / F.A. Scheer, K. Hu, H. Evoniuk, EE Kelly, A. Malhotra A, MF Hilton, S.A. Shea //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010 – V. - 107 -P. 20541–20546
14. Van Someren E. J. Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications / R.J. Raymann, E.J. Scherder, H.A. Daanen, D.F. Swaab // Ageing Res. Rev. - 2002. - Sep. - V.1. - №4. - P.721-778.

Сведения об авторах. **Татьяна Семеновна Пронина** – старший научный сотрудник, ФГНУ Институт возрастной физиологии Российской академии образования, кандидат биологических наук, г.Москва, e-mail: pronina.ts@mail.ru; **Евгений Александрович Павлов** – проректор по учебной части «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», г.Москва, кандидат педагогических наук, доцент.

УДК 51-7+612.1

РАЗРАБОТКА БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, ОСНОВАННОЙ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ АНАЛИЗА СКАТТЕРГРАММ

Ф.А. Пятакович, Л.В. Хливненко, О.В. Мевша, Т.И. Якунченко,
К.Ф. Макконен

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Россия, Белгород

Ключевые слова: трансляционный подход, нейронная сеть, биотехническая система, модульный тип, датчик пульса, скаттерграмма, алгоритм, классификация, кластеризация, категоризация, фибрилляция предсердий.

Аннотация. В статье на основе трансляционного подхода рассмотрена нейросетевая биотехническая система модульного типа, которая обеспечивает построение авторегрессионных облаков (АРО), или скаттерграмм по микроструктурным паттернам межпульсовых интервалов, полученным от пациентов в режиме on-line с помощью датчика пульса.

Нейросетевые алгоритмы обеспечивают решение следующих задач: кластеризации авторегрессионных облаков, на основе стратегии обучения без учителя; классификации скаттерграмм на пять классов, включающей стратегию обучения с учителем; категоризации скаттерграмм с предварительным обучением и с выделением трех категорий в виде мономодальных, полимодальных и амодальных авторегрессионных облаков, или скаттерграмм. Проведенные клинические исследования показали высокую эффективность нейросетевых алгоритмов. Они обеспечивают дифференциальную диагностику степени активности автономной нервной системы у здоровых, классификацию скаттерграмм у больных с различными нарушениями ритма сердца, классификацию скаттерграмм у больных с различными исходами синдрома фибрилляции предсердий.

DEVELOPMENT OF A BIOTECHNICAL SYSTEM BASED ON THE FUNCTIONING OF NEURAL NETWORKS FOR SOLVING THE PROBLEM OF THE SCATTERGRAMS ANALYSIS

F.A. Pyatakovich, L.V. Khlivnenko, O.V. Mevsha, T.I. Yakunchenko, K.F.
Makkonen

Belgorod National Research University, Russia, Belgorod

Key words: translational approach, neural network, biotechnical system, modular type, pulse sensor, scattergram, algorithm, classification, clusterization, categorization, atrial fibrillation.

Annotation. In the article, based on the translational approach, a neural network biotechnical system of a modular type is considered. The biotechnical system realizes the construction of autoregressive clouds (ARC), or scattergrams. Microstructural patterns of inter-pulse intervals are obtained from patients in on-line mode using a pulse sensor. Neural network algorithms provide the solution of the following tasks: clustering autoregressive clouds, based on a learning strategy without a teacher; classification of scattergrams into five classes, including a learning strategy with the teacher; categorization of scattergrams with preliminary training and with the identification of three categories in the form of monomodal, polymodal and amodal autoregressive clouds, or scattergrams. Clinical studies have shown high efficiency of neuronet algorithms for differential diagnosis of the degree of activity of the autonomic nervous system in healthy and classification of scattergrams in patients with atrial fibrillation syndrome.

Введение. В научно–исследовательских и в прикладных областях знаний в последние годы все шире используют, так называемый,

трансляционный поход [10, 12]. Он базируется на двух принципах, а именно: «Bench to Bedside Translation» - «продвижение знаний от лаборатории к постели больного» и «Bench to Community Translation», то есть, «продвижение знаний в систему здравоохранения» [2].

В медицинской практике впервые нейронет технологии были использованы для анализа сигналов фотоплетизмограммы у пациентов с сосудистыми заболеваниями нижних конечностей [1].

Трансляционную медицину можно рассматривать, как инструмент, направленный на реализацию персонифицированной медицины на всех этапах оказания медицинской помощи. Как известно приоритетной задачей трансляционной медицины является создание новых медицинских технологий, как диагностики, так и лечения [5, 6, 12].

Математическое описание состояния объективного статуса ведущих физиологических систем организма человека, как правило, связано с обработкой большого массива численных данных, получаемых через устройство ввода электрофизиологической информации [3, 4, 7, 8, 9, 10].

Искусственные нейронные сети (ИНС) используются для широкого круга задач в математическом моделировании слабо структурированных и слабо формализованных процессов в различных технических системах. Необходимо отметить также, что эти системы принадлежат к одним из систем наиболее эффективных и поэтому наиболее высоко востребованных в биомедицинских исследованиях [11].

Искусственная нейронная сеть (ИНС) позволяет создавать правила принятия решений в процессе обучения. В таких задачах, как правило, необходима обучающая выборка, которая ранее была классифицирована экспертами.

Следовательно, актуальным является проведение исследований, связанных с оценкой эффективности различных методов обучения искусственных нейронных сетей для решения проблемы классификации различных функциональных состояний человека.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи:

- разработать биотехническую систему ввода и обработки электрофизиологических данных в режиме on-line;
- создать модель ИНС для решения задач классификации;
- разработать обучающие алгоритмы, основанные на методах обратного распространения ошибки и его комбинировании со стохастическим обучением Коши;

– сравнить результаты оценки эффективности алгоритмов распознавания состояния степени активности автономной нервной системы, а также категоризации, классификации и кластеризации скаттерграмм больных с фибрилляцией предсердий с использованием показателей чувствительности и специфичности.

Для решения поставленных задач была использована методология системного анализа, нейрокибернетики, теории управления и теории моделирования.

Методы и организация исследований. Генеральной стратегией достижения целей проекта была организация кластера трансляционной медицины, функционирующего на договорной основе. Решение задач проекта в рамках организованного кластера осуществляла трансляционная команда исследователей, включавшая математиков, инженеров, системных программистов и врачей–исследователей. Реализация целевых функций в нем обеспечивается посредством идеологии crowdsourcing, как с привлечением финансовой составляющей проекта, так и с рекрутированием необходимых компетенций и нематериальных активов его подразделений для выполнения проекта. Обязательным условием является привлечение сотрудников имеющих стратегические навыки мышления.

Инфраструктура кластера представлена на рисунке 1 и включает 6 модулей:

- 1) координатор кластера;
- 2) креативный модуль генерации инновационных идей с декомпозицией целей и функций проекта;
- 3) модуль системного программирования;
- 4) производственный модуль для реализации биотехнических систем диагностики;
- 5) модуль трансфера технологий;
- 6) модуль клинических исследований.



Рис. 1. Структура кластера трансляционной медицины

Функционально каждый модуль относился к научным и техническим подразделениям высших учебных заведений Белгорода и Воронежа:

1. Кафедра пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного национального исследовательского университета.
2. Кафедра прикладной математики и механики Воронежского государственного технического университета.
3. Студенческое конструкторское бюро проблем робототехники и мехатроники НИУ «БелГУ».

Для преодоления трансляционных барьеров из сотрудников перечисленных кафедр и предприятий была создана междисциплинарная трансляционная команда, которая включала авторов проекта, специалистов по информационным технологиям (медики и системные программисты), инженеров (электроников и конструкторов), а также врачей-клиницистов для оценки клинической эффективности биотехнических систем диагностики и лечения.

Компьютерное моделирование искусственной нейронной сети, обученной комбинированием градиентных и стохастических методов, проводилось в среде программирования Lazarus. На основе системного анализа было разработано биотехническое устройство ввода электрофизиологической информации в режиме on–line и представлено на рисунке 2.

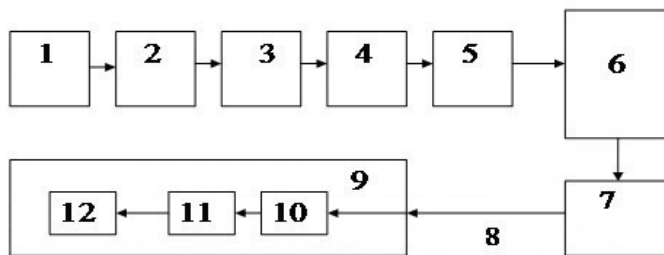


Рис. 2. Структура биотехнической системы

Как видно из рисунка 2, внутрь устройства был интегрирован датчик пульса (1–5), микропроцессор с преобразователем сигналов ASCII (6), преобразователь USB универсальной последовательной шины и шины USB (7), USB шина (8), персональный компьютер (9). Для персонального компьютера была разработана программа-определитель USB–устройства (10), Программный преобразователь протокола шины USB в COM–порт протокол (11) и нейросетевые модули, включающие целевые прикладные программы (12).

Классификация степени активности АНС и диагностика скаттерграмм у больных с синдромом фибрилляции предсердий осуществляется посредством двухслойной нейронной сети, обученной посредством алгоритма обратного распространения ошибки и посредством нейросети, обученной применением комбинированного алгоритма обратного распространения ошибки и варианта метода стохастического обучения Коши (рис.3).

Двухслойная ИНС, рассматриваемая здесь, имеет аналитическое выражение в виде формулы:

$$a^m(x, w) = \sigma_m \left(\sum_{h=0}^H w_{hm} \sigma_h \left(\sum_{j=0}^n w_{jh} f_j(x_j) \right) \right).$$

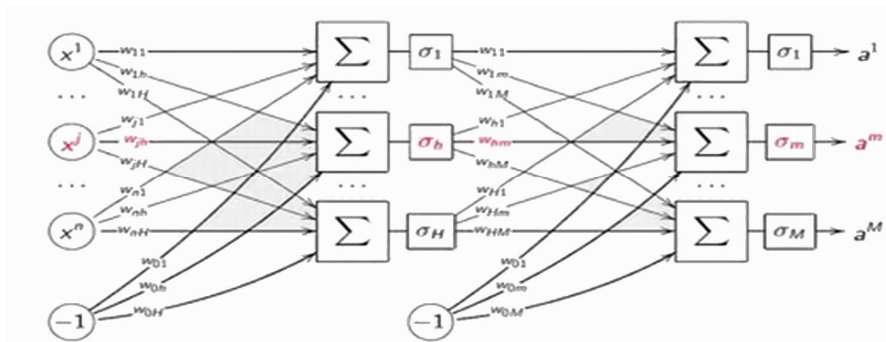


Рис.3. Пример структуры двухслойной нейронной сети

Входные данные модели представляют собой паттерн из 500 RR-интервалов, получаемый с помощью блока ввода электрофизиологической информации. Каждая пара кардиоинтервалов определяет временную составляющую из нулевых, ускоряющих и замедляющих ритм сердца коррекций.

Число нейронов выходного слоя, имеющих максимальную активность, является маркером класса, к которому нейросеть относит входную выборку. Врач–эксперт определяет название выходного класса в обучающей выборке.

Таким образом осуществляется распознавание шести функциональных классов степени активности автономной нервной системы (АНС): 1) резко выраженное преобладание симпатической нервной системы (РВП СНС); 2) выраженное преобладание симпатической нервной системы (ВП СНС); 3) умеренное преобладание симпатической нервной системы (УП СНС); 4) состояние равновесия между СНС и ПСНС, иначе говоря, норма; 5) умеренное преобладание парасимпатической нервной системы (УП ПСНС); 6) выраженное преобладание парасимпатической нервной системы (ВП ПСНС).

Для клинической оценки эффективности классификации были проанализированы 189 записей межпульсового интервала у 94 практически здоровых студентов Белгородского национального исследовательского государственного университета. Все они входили в одну социальную и возрастную группу от 17 до 24 лет.

Результаты исследований и их обсуждение. Апробация алгоритма обучения ИНС методом обратного распространения ошибки показала, что на обучающей выборке алгоритм правильно отобрал 96,0% образцов. Неправильно распознано – 4,0%. Из них гиподиагностика составила всего 4,0%, случаев гипердиагностики алгоритм не допустил.

Чувствительность алгоритма распознавания составила 100,0 % (70,0/70,0 + 0,0), специфичность дифференциальной диагностики – 86,7 % (26,0/26,0 + 4,0).

В экзаменационной выборке правильно было распознано 93,0% примеров. Неправильно распознано – 7,0%. Из них гипердиагностика составила 5,0% и гиподиагностика 2,0 %. Чувствительность алгоритма распознавания составила 97,1% (68,0/68,0 + 2,0), специфичность дифференциальной диагностики – 83,3% (25,0/25,0 + 5,0). Нейросетевой

алгоритм зависил класс степени активности АНС только в 5% случаев, а занизил – всего лишь в 2% случаев [12, с.3].

Анализ клинической эффективности комбинированного алгоритма обратного распространения ошибки со стохастическим обучением Коши показал, что в обучающей и контрольной выборках правильно было распознано 100 % примеров. Ошибки классификации составили 0%.

Следует также подчеркнуть, что выявленные факты могут быть использованы не только для распознавания различных функциональных состояний пациента, но и для развития новых медицинских технологий в области неинвазивного сердечнососудистого мониторинга и скрининга. Например, для поэтапного решения различных диагностических задач: предварительного выделения классов нормального сердечного ритма и выделением подклассов прогностически неблагоприятных ригидного, и стабильного ритма, диагностикой различных нарушений ритма сердца и выделением фибрилляции предсердий с последующей классификацией по типу исходов для восстановления номотопного ритма сердца.

Было показано, что задача кластеризации авторегрессионных облаков сходна с решением задач классификации, но ее существенным отличием является то, что классы изучаемого набора данных заранее не предопределены, то есть не имеют метки. Решение задачи кластеризации включает стратегию обучения без учителя. Выделение трех категорий скаттерграмм в форме мономодальных авторегрессионных облаков, полимодальных и амодальных скаттерграмм осуществлялось также при использовании стратегии обучения с учителем.

Таким образом, основываясь на наших исследованиях, мы пришли к заключению о том, что наилучшие варианты технологических информационных медицинских систем могут быть представлены посредством искусственных нейронных сетей для решения следующих задач:

- 1) классификации, например, степени активности автономной нервной системы человека;
- 2) кластеризации авторегрессионных облаков (скаттерграмм) у больных фибрилляцией предсердий;
- 3) категоризации при прогнозировании исходов фибрилляции предсердий.

В настоящем исследовании получены следующие научные результаты характеризующиеся новизной:

1. Создана биотехническая система, включающая блок ввода электрофизиологической информации, а также полнофункциональное приложение, предназначенное для классификации текущего состояния АНС человека в соответствии с паттерном микроструктуры variability сердечного ритма.

2. Разработана модель двухслойной искусственной нейронной сети (ИНС) для решения задач классификации степени активности автономной нервной системы (АНС).

3. Сформирован эффективный обучающий алгоритм на основе комбинации градиентного и стохастического методов обучения.

4. Проанализирована клиническая эффективность алгоритмов классификации нейронной сетью степени активности АНС. 100% случаев были распознаны правильно. Ошибки классификации составили 0%.

5. Выполнена апробация разработанных моделей и алгоритмов в виде компьютерного приложения в свободно распространяемой среде программирования Lazarus. Отличительной особенностью приложения является наличие режимов автоматической кластеризации авторегрессионных графиков, построения карт самоорганизации и поиска атипичных примеров.

6. Проанализированы результаты решения задачи автоматической категоризации авторегрессионных облаков, относящихся к мономодальному, полимодальному и амодальному классам. Независимая автоматическая категоризация авторегрессионных облаков соответствует кластерам скаттерграмм установленных экспертом. Найденные нетипичные случаи скаттерграмм, которые относятся к пограничным ситуациями и тяготеют к нескольким классам дифференциальной диагностики. Описанная в работе методика автоматического поиска атипичных случаев может быть перенесена на другие задачи медицинской диагностики.

Литература

1. Allen J. Development of a neural network screening aid for diagnosing lower limb peripheral vascular disease from photoelectric plethysmography pulse waveforms / J. Allen, A. Murray // *Physiol Meas*, 1993. – V. 14. – P. 13–22.
2. Choi D.W. Bench to bedside: the glutamate connection // *Science*. – 1992. – Vol. 258, № 5080. – P. 241–243.
3. Дударева С.Л. Программный комплекс, предназначенный для распознавания мерцательной аритмии с использованием модели, основанной на методах нелинейной динамики / С.Л. Дударева, Ф.А. Пятакович //

- Измерительные информационные технологии и приборы в охране здоровья. Труды международной научно-практической конференции. 7-9 октября. - Санкт-Петербург. 2003. –С. 37-39.
4. Makkonen K.F. A model of examination stress for the development of determined colourstimulation oriented on the modification of the functional status of the patients / K.F. Makkonen, F.A. Pyatakovich//International journal of applied and fundamental research. №2 –2009. –С. 17-20.
 5. Пятакович Ф.А. Трансляционные исследования в процессе разработки биотехнической системы миллиметровой терапии / Ф.А. Пятакович, Т.И. Якунченко, К.Ф. Макконен, О.В. Мевша //Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25919>
 6. Pyatakovich F. Translational methods for solving the tasks of the project to develop bioengineering system and the neuronet processes of diagnostic / F. Pyatakovich, L. Khlivnenko, T. Yakunchenko, K. Makkonen, O. Mevsha // Proceedings Allergy, Asthma, Copd, Immunophysiology & Norehabilitology: Innovative Technologies. Editor Professor Revaz Sepiashvili. – 2017. – E-book – P. 289-296.
 7. Pyatakovitch F.A. Structure of the models and algorithm of the cyclical biocontrol in computer system of the millimeter therapy / F.A. Pyatakovitch, M.V. Shvets // European journal of natural history. - 2007, №1. –P. 117–122.
 8. Pyatakovich F.A. Photostimulation biocontrolée./ F.A. Pyatakovich, Y.Hashana K.F. Makkonen// Academie Russe des sciences medicales, Comission "Chronobiologie et Chronomedicine". Université d`État de Belgorod. Univercité d`État de la Manoube. Institut superieur d`éducation physique Kssarr Said. Press Univercitaire de Tunis. ISSEP Science –Tunis, 2008.– 104 p.
 9. Pyatakovich F.A. Biotechnical system of automatic classification scattergrams and evaluation of atrial fibrillation outcomes / F.A. Pyatakovich, O.V. Mevsha, T.I. Yakunchenko, K.F. Makkonen // International Journal Of Pharmacy & Technology (IJPT) June-2016. - Vol. 8, Issue No.2. –P. 14129-14136.
 10. Woolf S.H. The meaning of translational research and why it matters / S.H. Woolf // JAMA: The Journal of the American Medical Association. – 2008. –Vol. 299. – P. 211–213.
 11. Хливненко Л.В. Анализ многомерных данных в задачах медицинской диагностики с применением искусственных нейронных сетей / Л.В. Хливненко, Ф.А. Пятакович // Конгресс по интеллектуальным системам и

информационным технологиям - IS&IT'16 (Дивноморское, 2-9 сентября 2016 года). – Таганрог. –2016. –Т.2. С. 182–187.

12. Шляхто Е.В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки / Е.В. Шляхто //Трансляционная медицина. –2014. Февраль.– №1. –С. 5–18.

References

1. Allen J. Development of a neural network screening aid for diagnosing lower limb peripheral vascular disease from photoelectric plethysmography pulse waveforms / J. Allen, A. Murray // *Physiol Meas*, 1993. - V. 14. - P. 13 -22.
2. Choi D.W. Bench to bedside: the glutamate connection // *Science*. - 1992. - Vol. 258, No. 5080. - P. 241-243.
3. Dudareva S.L. The program complex intended for recognition of atrial fibrillation using a model based on nonlinear dynamics methods / S.L. Dudareva, F.A. Pyatakovich // *Measuring information technologies and devices in health protection. Proceedings of the international scientific and practical conference. October 7-9. - St. Petersburg. 2003.- P. 37-39.*
4. Makkonen K.F. A model of examination stress for the development of determined colourstimulation based on the modification of the functional status of the patients. Makkonen, F.A. Pyatakovich // *International Journal of Applied and Fundamental Research. №2 -2009. -FROM. – P.17-20.*
5. Pyatakovich F.A. Translational research in the development of the biotechnical system of millimeter therapy / F.A. Pyatakovich, T.I. Yakunhenko, K.F. Makkonen, O.V. Mevsha // *Modern problems of science and education. - 2016. - No. 6 .; URL: <https://science-education.ru/en/article/view?id=25919>*
6. Pyatakovich F. Translational methods for solving the tasks of the project to develop bioengineering system and the neuronet processes of diagnostic / F. Pyatakovich, L. Khlivnenko, T. Yakunchenko, K. Makkonen, O. Mevsha // *Proceedings Allergy, Asthma, Copd, Immunophysiology & Norehabilitology: Innovative Technologies. Editor Professor Revaz Sepiashvili. - 2017. - E-book - P. 289-296.*
7. Pyatakovitch F.A. Structure of the models and algorithm of the cyclical biocontrol in the computer system of the millimeter therapy / F.A. Pyatakovitch, M.V. Shvets // *European journal of natural history. - 2007, №1. -P. 117-122.*
8. Pyatakovich F.A. Photostimulation biocontrolée. / F.A. Pyatakovich, Y. Hashana K.F. Makkonen // *Academie Russe des sciences medicales, Comission «Chronobiologie et Chronomedicine». Université d`État de Belgorod. Univercité*

d'État de la Manoube. Institut superieur d'éducation physique Kssarr Said. Press Univercitaire de Tunis. ISSEP Science-Tunis, 2008.- 104 p.

9. Pyatakovich F.A. Biotechnical system of automatic classification, scatter-grams and evaluation of atrial fibrillation outcomes / F.A. Pyatakovich, O.V. Mevsha, T.I. Yakunchenko, K.F. Makkonen // International Journal of Pharmacy & Technology (IJPT) June-2016. - Vol. 8, Issue No.2. -P. 14129-14136.

10. Woolf S.H. The meaning of translational research and why it matters / S.H. Woolf // JAMA: The Journal of the American Medical Association. - 2008. -Vol. 299.-P. 211-213.

11. Khlivnenko L.V. Analysis of multidimensional data in the problems of medical diagnostics using artificial neural networks / L.V. Khlivnenko, F.A. Pyatakovich // Congress on Intelligent Systems and Information Technologies - IS & IT'16 (Divnomorskoe, September 2-9, 2016). - Taganrog. -2016. -T.2. - P. 182-187.

12. Shlyakhto E.V. Translational research as a model for the development of modern medical science / E.V. Shlyakhto // Translational medicine. -2014. February - №1. -FROM. P. 5-18.

Сведения об авторах. **Феликс Андреевич Пятакович** – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий ГОУ ВПО Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ БелГУ), заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: piatakovich@gmail.com; **Любовь Владимировна Хливненко** – доцент кафедры прикладной математики и механики, ГОУ ВПО Воронежского государственного технического университета, кандидат технических наук, доцент, e-mail: hlvnenko_lv@mail.ru; **Ольга Владимировна Мевша** – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий ГОУ ВПО Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ БелГУ), кандидат медицинских наук, зав. отделением функциональной диагностики Белгородской городской клинической больницы №2; **Татьяна Игоревна Якунченко** – заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий ГОУ ВПО Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ БелГУ), доктор медицинских наук, профессор, e-mail: yakunchenko@bsu.edu.ru; **Кристина Феликсовна Макконен** – профессор кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО Белгородского государственного

национального исследовательского университета (НИУ БелГУ), доктор медицинских наук, доцент, piatakovich@gmail.com.

УДК 612.766.1:612.6]:796.2/.3

ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА С УЧЕТОМ ХРОНОТИПОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЧЕЛОВЕКА

Ю.П. Салова¹, Д.А. Салов²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта»

²БПОУ ОО «Омский техникум мясной и молочной промышленности», Омск

Ключевые слова: паспортный возраст, биологический возраст, хронотип, старение, темпы старения.

Аннотация. В настоящей статье рассмотрены темпы старения возрастной группы 18-21 год (юношеский возраст), возрастной группы 22-35 лет (первый зрелый возраст). В исследовании приняло участие 80 человек. Было определено, что паспортный возраст соответствует биологическому у 48% респондентов. Преобладают лица с ускоренными темпами старения - 55%. Разница между биологическим и календарным возрастом у 33 % участников составила более 15 лет в сторону увеличения биологического возраста. Соотношение биологического возраста с хронотипом показало, что наименьшими темпами старения отличались «жаворонки». Ускоренными темпами старения характеризовались «совы». Наиболее частыми причинами, ускоряющими старения выявлены: головокружение, ослабление памяти, головные боли, ухудшение зрения, боли в суставах, боли в поясничном отделе позвоночника.

TEMPES OF AGING OF THE ORGANISM WITH ACCOUNTING CHRONOTYOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MAN

Yu.P. Salova¹, D.A. Salov²

¹ The Siberian State University of Physical Education culture and sport "

² «Omsk technical school of meat and dairy industry» Omsk, Russia

Key words: passport age, biological age, chronotype, aging, aging rate.

Annotation. In this article, the aging rates of the age group 18-21 (juvenile age), the age group 22-35 years (the first adult age) are considered. The study involved 80 people. It was determined that the passport age corresponds to the biological age of 48% of the respondents. Most people with accelerated rates of aging are 55%. The difference between biological and calendar age in 33% of

participants was more than 15 years in the direction of increasing biological age. The ratio of biological age to chronotype showed that the "larks" were the slowest in aging. Accelerated rates of aging characterized "owls". The most common causes that accelerate aging are: meteorological dependence, dizziness, memory loss, headaches, vision impairment, pain in the joints, pain in the lumbar spine.

Введение. Возраст - понятие, интересующее каждого человека. Возраст человека можно определить по паспорту- календарный возраст. Определить биологический возраст можно по зубной, костной формулам, генетическим заболеваниям, оценке вегетативной нервной системы, оценке неспецифических реакций к физическим нагрузкам. Возможна оценка биологического возраста по функциональным характеристикам и по внешним признакам [1, с.22; 2, с.34]. Понятие «биологический возраст» еще в 30-40-е годы двадцатого столетия было определено российским ученым П.Н. Соколовым. Биологический возраст отражает индивидуальное формирование, созревание и старение организма. Среди иностранных ученых используется аналогичный термин «возраст развития». Биологический возраст дает возможность не только получить объективную оценку состояния здоровья, но и обнаружить как можно раньше начало функциональных ухудшений и принять меры до появления первых признаков нездоровья[3, с.11; 4, с.15].

Общим интегральным показателем, характеризующим функциональные особенности организма человека, его функциональное состояние, особенности адаптации, является биоритм. Хронобиологи отмечают, что учет биоритмологических особенностей способствует сохранности организма. Биоритмологические характеристики являются маркером наступления процессов утомления и болезненности организма, так как позволяют на более ранних сроках определить признаки рассогласования физиологических процессов в организме. Одной из наиболее универсальных биоритмологических характеристик каждого человека, является его тип работоспособности – хронотип. Хронотип считается наследуемым признаком, но отличающимся достаточно широкой адаптационной нормой. Хронотип человека влияет на его физическую и умственную работоспособность в течение суток, а также на реактивность вегетативных и психических проявлений. Хронотип несмотря на свою генетическую основу, подвержен влиянию экзогенных факторов. Смещение хронотипа отмечалось хронобиологами при изучении возрастных, половых, сезонных, климатических изменений.

Все вышесказанное позволяет считать изучение темпов старения с учетом хронотипологических характеристик актуальным.

Целью исследования являлось определение степени и темпов старение организма с учетом половозрастных и биоритмологических характеристик.

Для решения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Определить соответствие биологического и календарного возраста в исследуемых группах.
2. Оценить темпы старения с учетом половой принадлежности.
3. Изучить признаки старения в возрастных группах с учетом хронотипологической принадлежности.

Методы и организация исследования: антропометрия (рост, см; масса тела, кг); оценка функционального состояния дыхания (гипоксическая проба Штанге, с); оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы (артериальное давление по методу Н.С. Короткова, пульсовое давление); оценка функционального состояния вестибулярной системы (проба Ромберга, с); анкетирование (субъективная оценка здоровья, 30 вопросов); оценка индивидуального хронотипа (анкета Остберга); расчет биологического возраста по формуле В.П. Войтенка.

В исследовании приняли участие 80 человек от 18 до 35 лет. 50 человек возрастной группы 18-21 год (студенческая молодежь), 30 человек – работающее население г. Омска. Профессиональная принадлежность - преподаватели, бухгалтера, экономисты, технолог. Исследование биологического возраста и хронотипа проводилось в период с февраля по май 2018 года.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка биологического возраста среди лиц, участвующих в исследовании показала, что у 48 % людей биологический возраст соответствует календарному, доля людей, чей биологический возраст превышает календарный на 15 лет составила 33 %.

Оценка соотношения лиц с ускоренным и замедленным старением в возрастных группах показала, что в обеих возрастных группах большая часть лиц характеризуется замедленным темпом старения, но почти по 40 % респондентов в каждой из групп отмечались ускоренные темпы старения. Результаты, полученные в группе 18-21 год вызывают удивление, поскольку данный возраст относится к юношескому, где отмечается завершение процессов развития и формирования организма молодого человека.

Анализ темпов старения в возрастных группах позволил выяснить, что мужчины обеих возрастных групп характеризуются более быстрыми

темпами старения, чем женщины. Среди женщин, у 52% отмечены признаки замедленного старения.

Для оценки биологического возраста была использована анкета субъективной оценки здоровья респондентов. В обеих возрастных группах исследуемые, отметившие субъективно состояние здоровья как «хорошее» составила большую долю. Интересным фактом явилось то, что в возрасте 22-35 лет все респонденты считали свое здоровье «удовлетворительным» или «хорошим». В то время, в возрастной группе 18-21 год, 9% сочли свое здоровье «плохим», что является удивительным. Возрастной период 18-21 год характеризуется завершением процессов формирования функциональных систем, к тому же, респонденты данной группы являлись студентами с повышенным двигательным режимом.

Ответы респондентов на анкетные вопросы позволили проанализировать и сформировать признаки преждевременного старения в каждой из возрастных групп.

Таким образом, самыми значимыми причинами, ускоряющими темпы старения в возрасте 18-21год, отмеченными большинством участников исследования, являлись: головокружение, ослабление процессов памяти. В группе 22-35 лет количество признаков увеличилось до 6. К уже отмеченным признакам в группе 18-21год, добавились головные боли, ухудшение зрения, боли в суставах, боли в поясничном отделе позвоночника. Возможно, результаты, полученные в группе 22-35 лет, связаны с образом жизни исследуемых- это были представители профессий, связанных с физиологической позой «сидя». Отсутствие возможности частой смены рабочей позы, недостаток свободного движения, влияют на ухудшение процессов кровообращения в органах малого таза, нижних конечностях, увеличение отечности конечностей, повышенная масса тела, слабость мышц. Все это признаки гиподинамии, безусловно влияющие и на продолжительность жизни. Результаты, полученные в возрастной группе 18-21 года можно объяснить тем, что студенческая молодежь недостаточно бывает на свежем воздухе, что приводит к гипоксическим процессам в головном мозге и влияет на процессы памяти. А также процессами утомления, связанными с напряженным спортивным сезоном, сменой часовых поясов, что способствовало развитию десинхроноза (часть исследуемых являлась спортсменами, регулярно выполняющими физические нагрузки различной мощности и участвующими в соревнованиях различного уровня).

В настоящем исследовании была проведена оценка суточного типа работоспособности.

Биологический возраст, отражающий возраст внутренней среды организма, не может быть не связан с индивидуальными хронобиологическими особенностями каждого человека. Хронобиологические особенности, а именно, циркадианная система организации физиологических процессов организма человека, оказывает непосредственное влияние на адаптационную особенность, на приспособляемость организма к меняющимся факторам экзогенной природы [5, с.98; 6, с.34].

Оценка индивидуального хронотипа показала, что среди 60 респондентов 60% характеризовались признаками индифферентного хронотипа (аримики), 15% - признаками утреннего хронотипа (жаворонки), и 25% - вечернего хронотипа(совы). Полученные соотношения суточного типа индивидуальной работоспособности не выявили особенностей в принадлежности к тому или иному хронотипу. Полученные данные, в целом согласуются с более ранними исследованиями, и исследованиями, отражающими частоту встречаемости представителей хронотипов среди жителей планеты[5, с.95; 6.с.33; 7, с, с.77].

Оценка темпов старения с хронологическими особенностями показала, что в группах 18-21 год, 22-35 лет меньшей разницей между биологическим и паспортным возрастом, а также замедленностью старения характеризовались представители раннего хронотипа - «жаворонки». Превышение биологического возраста по сравнению с паспортным составило не более 3-5 лет. В большинстве случаев были отмечены темпы старения в соответствии с календарным возрастом. Среди « жаворонков» доля женщин оказалась больше, чем в других хронологических группах, что возможно, связано с тем, что именно, в этой группе темпы старения были отмечены ниже.

Значительное превышение биологического возраста над паспортным было отмечено у представителей вечернего хронотипа - «сов». Максимальное превышение биологического возраста в группе «сов» составило 12,4 года. Данный хронологический тип по представленности полового признака состоял из мужчин- 40%. Мы определили, что мужчины имеют степень старения более выраженную и большие темпы старения, чем женская часть исследуемых.

Равновесное положение биологического и календарно возраста было отмечено среди исследуемых аритмичного хронотипа. Стоит отметить, что в группе «сов» и «аритмиков» индивидуальные показатели респондентов в отдельных случаях не превышали 3 лет разницы между биологическим и календарным возрастом. Разница в 2-3 года между биологическим и паспортным возрастом может считаться нормой реакции организма. В нашем случае были получены результаты исследования весной, что могло отразиться на функциональных резервах сердечно-сосудистой и дыхательной системах, связанных с сезонным ослаблением.

Признаки преждевременного старения, выявленные в настоящем исследовании, по нашему мнению, связаны в первую очередь с нарушением воздействия на организм главного ритмоводителя- света. Изменение длительности сна, времени отхода ко сну влияет на процессы образования мелатонина в эпифизе головного мозга. Хаотичный распорядок во времени засыпания, отмеченный у сов и аритмиков, снижает секрецию гормона [8, 9]. Во-вторых, признаки ускоренного старения были отмечены в 100% случаев у мужчин исследуемых групп, что, возможно, связано, с режимом жизнедеятельности – среди респондентов-мужчин больше было «сов». Кроме этого, при учете двигательной активности респондентов, было отмечено, что среди мужской половины респондентов были представители таких видов спорта как лыжные гонки, хоккей, конькобежный спорт. В период проведения исследований соревновательный сезон близился к завершению, что могло отразиться на результатах, т.к. утомление функциональных систем организма нарастает к окончанию соревновательного периода у спортсменов.

Заключение. Преобладающим в старении выявлен ускоренный темп. Биологический возраст респондентов больше, чем паспортный в 55% случаев. Разница между биологическим и календарным возрастом более 15 лет выявлена у 33 %. Женщины, не зависимо от возрастной группы стареют медленнее, чем мужчины. Замедленными темпами старения характеризуются респонденты с четкими или слабовыраженными признаками утреннего хронотипа «жаворонки». 50% исследуемых отметили среди причин, влияющих на биологический возраст такие как: головокружение, ослабление памяти, боли в суставах, в области сердца и поясницы.

Литература

1. Фадеева Н.И. Влияние физических факторов на биологический возраст / Н.И. Фадеева // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук . Москва, 2015. – 307 с.

2. Гехт И.А. Одинокая старость: медико-социальные аспекты / И.А. Гехт // Клиническая геронтология. – 2006. – № 4. –С.31-34.
3. Илющенко В.Г. Современные подходы к оценке биологического возраста человека / В.Г. Илющенко // Валеология. - 2003 - №3. - С.11-19.
4. Королькова Т.Н. Современные теории старения / Т.Н. Королькова // Вестник дерматологии и венерологии. -2001.- №5.- С.15-22.
5. Апокин В.В. Биоритмологический анализ изменения адаптационных возможностей организма спортсменок при длительных перелетах с востока на запад/ Апокин, В.В., Родионов, В.А., Семенова О.А.// Теория и практика физической культуры. – 2010. - № 11.- С.95-98.
6. Корягина Ю.В. Хронобиологические особенности спортсменов при различных физических нагрузках, тренировочных циклах и условиях среды / Ю.В. Корягина, Г.Н. Тер-Акопов //Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2017. - № 5 (143). С. 29-33.
7. Корягина Ю.В. Десинхроноз в спорте: здоровье и физическая работоспособность / Ю.В. Корягина, Г.Н. Тер-Акопов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 10-1.С.77-81.
8. Коркушко О.В. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результат 15-летнего наблюдения/ О.В. Коркушко В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило, И.А. Антонюк-Щеглова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины .- 2011.-№3.-С.343-347.
9. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В.Н. Анисимов // Успехи физиологических наук.- 2008.-Т39.-№ 4.-С.40-65.

References

1. Fadeeva N.I. Influence of physical factors on biological age / N.I. Fadeeva // Thesis for a scientific degree of the doctor of medical sciences. - Moscow, 2015. - 307 p.
2. Gekht I.A. Lonely old age: medical and social aspects / I.A. Hecht // Clinical gerontology. - 2006. - No. 4.-Pp.31-34.
3. Ilyushchenko V.G. Modern approaches to assessing the biological age of a person / V.G. Ilyuschenko // Valeology. - 2003 - №3 - Pp.11-19.
4. Korolkova T.N. Modern theories of aging / T.N. Korolkova // Bulletin of Dermatology and Venereology. -2001.- №5.- P.15-22.
5. Apokin V.V. Biorhythmological analysis of changes in the adaptive capabilities of the athlete's body for long flights from east to west / V.V. Apokin, V.A. Rodionov, O.A. Semenova // Theory and practice of physical culture. - 2010. - No. 11.- Pp.95-98.

6. Koryagina Yu.V. Chronobiological features of athletes under various physical loads, training cycles and environmental conditions / Yu.V. Koryagina, G.N. Ter-Akopov // Therapeutic physical training and sports medicine. 2017. - No. 5 (143). P. 29-33.
7. Koryagina Yu.V. Desynchronosis in sports: health and physical performance / Yu.V. Koryagina, G.N. Ter-Akopov // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017. - No. 10-1. - P. 77-81.
8. Korkushko O. Peptide geroprotector from the epiphysis slows down accelerated aging of elderly people: the result of a 15-year observation / .V. Korkushko V.Kh. Havinson, V.B. Shatilo, I.A. Antonyuk-Shcheglov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine .- 2011.- №3.- P. 343-347.
9. Anisimov V.N. Epiphysis, biorhythms and aging of the organism / V.N. Anisimov // Uspekhi fiziologicheskikh nauk.- 2008.-Т.39.-No. 4.-P.40-65.

Сведения об авторах. **Юлия Павловна Салова** – кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта», e-mail: gtxbotdf@mail.ru; **Денис Анатольевич Салов** – руководитель физического воспитания БПОУ ОО «Омский техникум мясной и молочной промышленности».

УДК 612.826.4

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ
ВВЕДЕНИИ АНТАГОНИСТА КИССПЕПТИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ P-234**

М. А. Ткачева, А. Н. Инюшкин

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», Самарский университет, Самара, Россия

Ключевые слова: супрахиазматическое ядро гипоталамуса, биологические ритмы, антагонист кисспептиновых рецепторов p-234, поведение, лабиринт Барнса.

Аннотация. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса служит главным регулятором сна и бодрствования, а так же играет роль в регуляции метаболизма и поведения. Важным нейрохимическим регулятором функции биологических часов является кисспептин, который отвечает за процессы полового созревания, а также поведения и локомоторную активность. Однако, влияние блокады специфических кисспептиновых рецепторов на аспекты поведения в области биологических ритмов до настоящего времени

изучено не было. В настоящей работе исследуется влияние антагониста кисспептиновых рецепторов p-234 на биологические ритмы у крыс самцов Вистар в поведенческой установке «лабиринт Барнса».

**INVESTIGATION OF THE BEHAVIOR OF RATS WHEN
ADMINISTERED INTRANASALLY RECEPTOR OF KISSPEPTIN
ANTAGONIST P-234**

M. A. Tkacheva, A. N. Inyushkin
Samara National Research University named after academician S.P. Koroleva,
Samara University, Samara, Russia

Key words: suprachiasmatic nucleus of hypothalamus, biological rhythms, antagonist of kisspeptin receptors p-234, behavior, labyrinth of Barnes.

Annotation. The suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus serves as the main regulator of sleep and wakefulness, and also plays a role in the regulation of metabolism and behavior. An important neurochemical regulator of the biological clock function is kisspeptin, which is responsible for the processes of puberty, as well as behavior and locomotor activity. However, the effect of blockade of specific receptor receptors on aspects of behavior in the field of biological rhythms has not been studied to date. In the present work, the influence of the antagonist of kisspeptin receptors p-234 on the biological rhythms in Wistar male rats in the behavioral setting «Barnes labyrinth» is studied.

Введение. Главные циркадианные биологические часы организма млекопитающих и человека расположены в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Осциллятор супрахиазматического ядра задает физиологические, биохимические, гормональные и поведенческие ритмы органам и тканям. Биологические часы могут синхронизироваться с суточным 24-часовым периодом, получая по многочисленным афферентным и эфферентным путям фотическую и нефотическую информацию. Кроме того, в синхронизации функции циркадианного осциллятора принимают участие нейропептиды. Пептиды могут настраивать циркадианный осциллятор супрахиазматического ядра нефотически. Одним из наиболее интересных пептидов является недавно открытый эндогенный нейрорхимический регулятор кисспептин. Данный пептид, первоначально был идентифицирован в плаценте, как потенциальный супрессор метостаза меланомы, а позже была выявлена его роль в половом созревании [11]. В супрахиазматическом ядре гипоталамуса присутствуют

специфические рецепторы к *KiSS-1r*. Однако исследование их блокады в условиях наблюдения биологических ритмов до настоящего времени изучено не было.

Положение о том, что именно супрахиазматическое ядро, является местом локализации, главных циркадианных биологических часов организма млекопитающих, является в настоящее время общепринятым. Супрахиазматическое ядро получает информацию по, афферентным и эфферентным путям, а синхронизация ритма циркадианного осциллятора с ежесуточно повторяющимися событиями в окружающей среде это происходит посредством фотической и нефотической настройки. Наиболее важной в потоке информации, поступающей в супрахиазматическое ядро, является циклическая афферентация об уровне освещённости, приходящая по ретиногипоталамическому тракту от фоторецепторов сетчатки [7,3]. Важную роль в синхронизации функции циркадианного осциллятора играют так же нейропептиды. В данной работе, рассматриваются, основные механизмы блокады специфических кисспептиновых рецепторов на поведение у крыс самцов Вистар. Экспрессия в гипоталамусе *KiSS-1r* специфических рецепторов у крыс увеличивается в период полового созревания и колеблется во время эстральной стадии [6]. Таким образом, сигнализация *KiSS-GPR54*, является критической на уровне медиаторов, как для отрицательной, так и положительной гонадальной стероидной обратной связи у нейронов гонадолиберина через GPR54 [8,9,10].

Наиболее сильно влияние биологических ритмов проявляется при посменной работе. Кроме того, немаловажной проблемой, остаются дисинхронозы, влияющие на уровень жизни, связанные с сезонными депрессиями. Характерной особенностью работы человека в ночную смену, является обострение всех систем организма, что может нанести в дальнейшем вред здоровью, проявляющимся в различных аспектах жизни, таких как, раннее появление аритмий и первичной гипертензии. Кроме того, сложности сосредоточения в ночные часы и социальные факторы, могут приводить к нервозоподобным состояниям и существенно изменять качество жизни. [12,2,1]. Полученные результаты, в данном исследовании, могут иметь практическое применение в области коррекции расстройств хронопериодической системы, вызванных нарушениями биологических ритмов СХЯ. Антагонист кисспептиновых рецепторов p-234, потенциально может быть использован при разработке методов коррекции метаболических

расстройств, вызванных нарушением в функционировании циркадианной системе млекопитающих и человека [4,5].

Биологические часы млекопитающих, задают поведенческие ритмы органам и тканям. Суточный ритм, который генерирует супрахиазматическое ядро гипоталамуса, не равен в точности 24-часам. В связи с этим, для корректной работы в условиях целостного организма, биологические часы получают информацию, которая синхронизирует ритм активности данного осциллятора. Информация поступает по афферентным путям, тем самым синхронизируя ритмы с биологически значимыми событиями в окружающей среде. Важной является афферентация от фоторецепторов сетчатки, которая настраивает биологические ритмы в соответствии с уровнем освещённости.

Кроме света есть также другие факторы синхронизации циркадианного осциллятора: например режим питания, ежесуточные повторяющиеся поведенческие реакции, социально-значимые события и др. Кроме фотических существуют нефотические механизмы регуляции супрахиазматического ядра, при помощи нейропептидов. Как известно, циркадианные часы млекопитающих и человека, задают многочисленные параметры поведенческой активности, гормональной и метаболической регуляции. Кисспептин - нейрохимический регулятор, который не только отвечает за фертильность, но и влияет на локомоторную активность и уровень тревожности. В реализации эффектов кисспептина играют роль GRP-54 рецепторы. В данной работе исследуется влияние антагониста кисспептиновых рецепторов p-234 на показатели поведенческой активности в тесте «лабиринт Барнса».

Методы и организация исследования. В данной работе эксперименты выполнены на 12 самцах крыс массой 240–270 г. Антагонист кисспептина P-234 вводили интраназально в объеме 10 мкл и концентрации 0,1 мкМ. В 16.00 начинали регистрацию поведенческих параметров (стандартный режим освещения 12:12, время включения освещения соответствует ZT 0, время введения антагониста – ZT 2), в течение 3 последовательных суток. Время аппликации выбирали в соответствие с пиком экспрессии GRP-54 рецепторов. В контрольных наблюдениях по аналогичной методике вводили интраназально 10 мкл воды для инъекций. Тестирование начинали через 15 минут после введения.

Результаты исследования и их обсуждение. В контрольной группе у животных наблюдались реакции ажитации проявляющиеся в двигательном

беспокойстве, а также сильном эмоциональном возбуждении. В экспериментальной группе такие реакции отсутствовали, что подтверждается разницей в средних значениях между двумя группами ($P < 0,001$). Количество засовываний мордочки внутрь отверстий превалировало у экспериментальных животных и имело статистически достоверные результаты ($P = 0,002$). Отличительной особенностью так же было увеличение количества вертикальных стоек в экспериментальной группе ($P = 0,012$). При этом достоверно значимых результатов в нахождении убежища выявлено не было ($P = 0,850$). Кроме того, у контрольной и экспериментальной группы, достоверных различий в параметре седации не наблюдалось ($P = 0,699$). Результаты тестирования в контрольной и экспериментальной группе были схожими для всех трёх дней тестирования, тем не менее, различия были более выражены на второй и на третий день.

Заключение. Блокада кисспептиновых рецепторов приводила к повышению исследовательской активности и уменьшению реакций ажитации у крыс. Стоит заметить, что и в контрольной и в экспериментальной группе достоверно значимых различий в количестве нахождения убежищ за 10 минут у исследуемых животных в установке, а так же различий в седации, выявлено не было. Исходя из данных показателей, можно предположить, что антагонист кисспептиновых рецепторов р-234 не оказывает сильного тормозного эффекта на поведенческие параметры у крыс. Однако, нивелирует механизмы сильного возбуждения. Полученные данные показывают, что механизм реакций реализуется на уровне специфических кисспептиновых рецепторов, экспрессия которых осуществляется, в частности, в структурах мозга, играющих ключевую роль в регуляции моторики, эмоций и суточных ритмов – стриатуме, миндалине и супрахиазматическом ядре гипоталамуса.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00542-мол_а.

Литература

1. Асланян Н. Л. О хронобиологическом подходе к диагностике сердечно-сосудистой системы / Н.Л. Асланян // Терапевтический архив. 1986.- Т. 63.- №.1.- С. 45-47.
2. Ашофф Ю. Биологические ритмы: монография / Ю. Ашофф; под общ. ред. Н.А. Агаджаняна. –М.: Мир, 1984. – 414 с.

3. Заморский, И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Успехи физиол.наук. – 2003. - №34 (4). P.37-53.
4. Судаков К.В. Кросс-корреляционный вегетативный критерий эмоционального стресса. / К.В. Судаков, О.П. Тараканов, Е.А. Юматов // Физиология человека. 1995. - Т. 21. - № 3.-С. 87-95.
5. Goel N. Circadian Rhythm Profiles in Women with Night Eating Syndrome / N. Goel , A. J. Stunkard, N. L. Rogers, et al. // J Biol Rhythms. – 2009. – Vol. – 24. – №1. – P. 85-94.
6. Golombek D.A. Physiology of circadian entrainment / D.A. Golombek, R.E. Rosenstein // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90. – №3. – P. 1063-1102.
7. Hastings M. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms / M. Hastings, J.S. O’Neil, E.S. Maywood // J. Endocrinol. - 2007. - № 195. – P. 187-198.
8. Inyushkin A.N. Melatonin modulates spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus / A.N. Inyushkin, G.S. Bhumbra, J.A. Gonzalez, R.E.J. Dyball // Journal of Neuroendocrinology. - 2007. - № 19. P.671–681.
9. Inyushkin A.N. Leptin modulates spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus / A.N. Inyushkin, G.S. Bhumbra, R.E.D. Dyball // Journal of Neuroendocrinology. - 2009. № 21. P. 705–714.
10. Klisch C. Modulates neuronal activity of the rodent suprachiasmatic nucleus in vitro / C. Klisch, A.N. Inyushkin, J. Mordel, D. Karnas, P. Pevet, H. Meissl, A. Orexin // European Journal of Neuroscience. - 2009. № 30. P. 65–75.
11. Lee J.H. KiSS-1, новый ген злокачественных метаназ меланомы человека / J.H. Lee, M.E. Miele, D.J. Hicks et al. // Журнал Национального института рака. - 1996. - № 23. P. 88.
12. Pielecka-Fortuna J. Voltage-gated potassium currents are targets of diurnal changes in estradiol feedback regulation and kisspeptin action on gonadotropin-releasing hormone neurons in mice / J. Pielecka-Fortuna, R.A. DeFazio, S.M. Moenter // Biology of Reproduction. - 2011. № 85. P. 987–995.

References

1. Aslanyan N.L. On the Chronobiological Approach to the Diagnosis of the Cardiovascular System. Aslanyan // Therapeutic archive. - 1986. - P.63. - №1.- P. 45-47.
2. Ashoff Yu. Biological rhythms: monograph / Yu. Ashoff; under the Society. Ed. ON. Aghajanyan. - M.: Mir, 1984. - 414 p.

3. Overseas I.I. Functional organization of the photoperiodic system of the brain. Overseas, V.P. Pishak // Uspekhi fiziolog.nauk. - 2003. - No. 34 (4). P.37-53.
4. Sudakov K.V. Cross-correlation vegetative criterion of emotional stress. / K.V. Sudakov, O.P. Tarakanov, E.A. Yumatov // Physiology of man. 1995. - Vol. 21. - No. 3.- P. 87-95.
5. Goel N. Circadian Rhythm Profiles in Women with Night Eating Syndrome / N. Goel, A. J. Stunkard, N. L. Rogers, et al. // J Biol Rhythms. - 2009. - Vol. - 24. - №1. P. 85-94.
6. Golombek D.A. Physiology of circadian entrainment / D.A. Golombek, R.E. Rosenstein, Physiol. Rev. - 2010. - Vol. 90. - №3. - P. 1063-1102.
7. Hastings M. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms / M. Hastings, J.S. O'Neil, E.S. Maywood, J. Endocrinol. - 2007. - № 195. - P. 187-198.
8. Inyushkin A.N. Melatonin modulates spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus / A.N. Inyushkin, G.S. Bhumbra, J.A. Gonzalez, R.E.J. Dyball // Journal of Neuroendocrinology. - 2007. - № 19. - P.671-681.
9. Inyushkin A.N. Leptin modulates spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus / A.N. Inyushkin, G.S. Bhumbra, R.E.D. Dyball // Journal of Neuroendocrinology. - 2009. № 21. - P. 705-714.
10. Klisch C. Modulates neuronal activity of the rodent suprachiasmatic nucleus in vitro / C. Klisch, A.N. Inyushkin, J. Mordel, D. Karnas, P. Pevet, H. Meissl, A. Orexin // European Journal of Neuroscience. - 2009. № 30.- P. 65-75.
11. Lee, J.H. KiSS-1, a new gene for malignant melanomas of human melanoma / J.H. Lee, M.E. Miele, D.J. Hicks et al. // Journal of the National Cancer Institute. - 1996. - No. 23. P. 88.3.
12. Overseas, I.I. Functional organization of the photoperiodic system of the brain. Overseas, V.P. Pishak // Uspekhi fiziolog.nauk. - 2003. - № 34 (4). - P.37-53.
12. Pielecka-Fortuna, J. Voltage-gated potassium currents are targets of diurnal changes in estradiol, regulating and kisspeptin action on gonadotropin-releasing hormone neurons in mice / J. Pielecka-Fortuna, R.A. DeFazio, S.M. Moenter // Biology of Reproduction. - 2011. - № 85. - P. 987-995.

Сведения об авторах. **Маргарита Андреевна Ткачева** - учебный мастер, «Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева», e-mail.: tkachevara@mail.ru; **Алексей Николаевич Инюшкин** - заведующий кафедрой физиологии человека и животных «Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева», д.б.н., профессор.

УДК 615.03+612

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Е.В. Харлицкая¹, Ю.В. Корягина², О.Н. Рогозин³, Е.В. Куликов¹,
О.А. Аль Баварид¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Ессентуки, Россия

³БУ ВО ХМАО-ЮГРЫ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

Ключевые слова: хронофармакология, хронотерапия, циркадианная временная система, математическая статистика, суточное мониторирование.

Аннотация. В настоящее время в хронофармакологию и хронотерапию внедряются (omics technologies). Фармакодинамические и фармакокинетические показатели анализируются в зависимости от временного фактора. Данные технологии объединены тем, что их целью является проанализировать всю совокупность процессов, происходящих в клетке или целом живом организме. Результатом применения таких технологий является большой массив числовых данных, как правило, требующий автоматизированного компьютерного анализа. Примерами таких технологий являются секвенирование нового поколения (next-generation sequencing) и количественный анализ экспрессии генов (gene expression profiling).

Возникновение технологий «omics» может иметь огромное значение для молекулярного понимания циркадианной временной системы и ее связи с заболеваниями и лечением, а также для полного восприятия персонализированной хронотерапии в клиниках. Недавние исследования *in vitro* и *in vivo* обеспечили понимание специфической для тканей суточной организации через транскриптомические, протеомические и метаболические циркадианные наборы данных.

CHRONOPHARMACOLOGY IN MODERN MEDICINE

E.V. Harlitskaya¹, Yu.V. Koryagina², O.N. Rogozin³, E.V. Kulikov¹,
O.A. Al Bavarid¹

¹FGAOU VO «Peoples' Friendship University of Russia»

²The Federal State-Financed Institution «North Caucasian Research and Clinical Center» under the Federal Medical Biological Agency, Yessentuki, Russia

³BU V KhMAO-Ugra «Khanty-Mansiysk State Medical Academy», Khanty-Mansiysk, Russia

Key words: chronopharmacology, chronotherapy, circadian temporal system, mathematical statistics, daily monitoring.

Annotation. At present, «Omics» technologies are being introduced to chronopharmacology and chronotherapy. Pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters are analyzed depending on the time factor. The common goal of these technologies is to analyze the whole set of processes occurring in the cell or the whole living organism. The result of using such technologies is a large array of numerical data, usually requiring automated computer analysis. Examples of such technologies are the determination of amino acid and nucleotide sequences of biopolymers and quantitative analysis of gene expression.

The emergence of "omics" technologies can be of great importance for the molecular understanding of the circadian temporal system and its connection with diseases and treatment, as well as for the full perception of personalized chronotherapy in clinics. Recent in vitro and in vivo studies have provided an understanding of tissue-specific diurnal organization through transcriptome, proteomic and metabolic circadian datasets.

Введение. Последние десятилетия хронофармакология заняла прочные позиции в медицинской практике. Хронофармакология - раздел хронобиологии, изучающий изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей в зависимости от временного фактора (период суток, месяц, сезон, год и др.) [7, 30, 31, 32, 34, 35, 13-15].

Изучение хронофармакологии определило развитие хронотерапии-науки о предупреждении и лечении заболеваний в соответствии с биологическими ритмами [19]. Установлено, что фармакологическое и нефармакологическое, такое как хирургическое вмешательство, действие физических агентов, и психотерапия зависят от времени воздействия. Целью хронотерапии является минимизация токсичности или нежелательных явлений и / или повышение эффективности лечения путем адекватного определения хроноструктуры биологического ритма [38, 50, 51]. При диагностике и терапии имеют значение не только циркадианные ритмы, но и ритмы с другими периодами, например ультрадианные и инфрадианные и другие [10].

Методы и организация исследования. В настоящем обзоре будет циркадианная хроноterapia.

Результаты исследований и их обсуждение. Как само заболевание, так и его лечение может способствовать нарушению циркадианной системы у пациентов. Циркадианная временная система (circadian time system- CTS) контролирует различные биологические функции у млекопитающих, включая метаболизм ксенобиотиков и детоксикацию, иммунные функции, изменение клеточного цикла, апоптоз и ангиогенез. Молекулярные часы, присутствующие в отдельных клетках, включают приблизительно пятнадцать временных генов, связанных между собой в регуляторных петлях обратной связи. Они координируются супрахиазматическими ядрами, гипоталамическим ритмоводителем, который также регулирует циркадианные ритмы к экологическим циклам. В результате многие механизмы заболеваний и лекарственного воздействия контролируются циркадианной системой хронометража. Таким образом, переносимость почти 500 лекарств варьируется с изменением в пять раз в рамках циркадианного ритма, как в экспериментальных моделях, так и у пациентов. Кроме того, само лечение нарушало, поддерживало или улучшало циркадианную систему синхронизации в зависимости от времени приема препарата. Улучшение исходов у пациентов на основе циркадианных методов лечения (хроноterapia) было продемонстрировано в рандомизированных клинических испытаниях, особенно при раке и воспалительных заболеваниях [6, 8]. Изучение CTS организма позволяет определить тактику врача при лечении и лучше понять патофизиологические механизмы, приводящие к десинхронизации циркадианных функций. Также это позволяет определить фармакологическую стратегию хронотерапии при различных заболеваниях за счет координации временной структуры.

Для определения состояния циркадианной системы необходим корректный анализ временных рядов, что подразумевает непрерывное взаимодействие математиков и биологов, от планирования эксперимента и до получения выводов. Исследования в области хронобиологии и хрономедицины требуют особенно сложной математической, статистической обработки [27].

Здесь речь идет не только о применении статистически достоверных расчетов, требуемых в любом медико-биологическом исследовании. Сложность изучения биоритмов заключается в их взаимном влиянии, наличие, с одной стороны, феноменов синхронизации и резонанса, а с другой

– явлений десинхронизации. Каждый случай требует индивидуального подхода, а порой даже написания нестандартной программы (отсутствующей в статистических пакетах) для анализа конкретного временного ряда [53, 11,12, 25].

В настоящее время можно утверждать, что циркадианная система определяет хронофармокинетику лекарственных препаратов. В течение 24ч происходят изменения процессов, определяющих лекарственную диспозицию, то есть, абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение и / или их токсичность [30, 33].

Установлены 24-часовые изменения всасывания, распределения, метаболизма и элиминации и/или их токсичности зависмые от физиологических ритмов, в том числе рН желудка; желудка и тонкой моторики; белков плазмы; микровязкости мембраны; плотности рецепторного связывания; ферментативной деятельности, состояния транспортных белков и ионных каналов печени, почек; метаболизма печени; выделения натрия с мочой, а также скорость клубочковой фильтрации в почках, уровень канальцевой реабсорбции, а также диурез и рН [14].

Выраженные циркадианные ритмы характеризуют большинство физиологических, биохимических и молекулярных показателей, влияющих на сердечно-сосудистую систему. К ним относятся: частота сердечных сокращений; артериальное давление; периферическое сосудистое сопротивление; объем крови; циркуляция и внутриклеточная концентрация калия, натрия и других ионов; уровень плазменных белков и альбумина, а также часовые гены и часы активности контролируемых генов и белков в сердце и артериях [45, 57]. Такая циркадианная организация позволяет прогнозировать ежедневные изменения в возникновении многих сердечных случаев. Например, большинство гипертонических кризов, сердечных аритмий, инфарктов миокарда или внезапной сердечной смерти происходят утром в общей популяции [45,46,57,58]. Эффективность ряда препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний варьирует в значительной степени в зависимости от суточного времени приема [45,57]. Большинство антигипертензивных препаратов достигают большого эффекта в восстановлении циркадианного профиля артериального давления, и снижают риск сердечно-сосудистых катастроф после приема их перорально перед сном по сравнению с утренним приемом. При проведении нескольких физико-химических исследований разработана модифицированная рецептура

приема валсартана для достижения позднего ночного / раннего утреннего воздействия после приема перед сном [9].

Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний разработаны препараты, эмпирически связывающие дозу препаратов или их концентрацию в плазме с влиянием на интервал QT, и предприняты усилия по их расширению для учета циркадианного контроля эффекта препарата [44, 22]. Полученные результаты исследований вносят свои коррективы в терапевтические подходы лечения, подразумевая правильное использование гипотензивной терапии [56].

Использование гипотензивных препаратов различных фармакологических классов (бета- и альфа- адреноблокаторов, клофелина, адельфана, допегиды и др.) за 1,5-2 ч. до установленной при первом биоритмологическом исследовании акрофазы систолического артериального давления и минутного объема сердца позволяет достигнуть в более короткие сроки (в 2 раза) снижения АД при применении меньших разовых, суточных и курсовых доз (в 2-3 раза) соответствующих препаратов, чем при традиционном лечении, когда применяли те же фармакологические вещества по 1 таблетке/ 2-3 раза в сутки. Существенно уменьшались побочные эффекты и явления передозировки лекарственных веществ [1]. Применение суточного мониторинга артериального давления (СМАД) в амбулаторных условиях является общепризнанным многочисленными экспертными медицинскими группами и обществами инструментом врачебной практики, особенно в области изучения артериальных гипертензий [3,5, 52, 53].

Данные СМАД позволяют сегодня проводить комплексный хронобиологический анализ АД в условиях реальной жизни пациента, по изменениям суточных колебаний АД и вариабельности судить о функционировании сложной пространственно-временной организации мультифакторной системы регуляции АД [20, 53, 54, 55].

Применительно к АД при этом принимается во внимание соотношение средних его значений за дневной и ночной отрезки времени. Такое соотношение называют циркадианным индексом (ЦИ). Границы ночного и дневного отрезков времени, по разным источникам, не всегда точно совпадают, но, тем не менее учет ЦИ оказался весьма полезен как для диагностики заболеваний, так и для прогноза вероятности тяжелых осложнений. Имеющиеся доказательства связи между показателями суточного мониторинга артериального давления (СМАД), степенью

поражения органов мишеней и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонической болезнью ставят вопрос о проведении стратификации больных в зависимости от степени изменений параметров мониторинга с целью прогнозирования индивидуального риска осложнений и рационального выбора тактики лечения [53]. Нарушения циркадианного ритма АД характерны для большинства больных (50–95%), страдающих заболеваниями, которые сопряжены с высокой степенью поражения органов–мишеней и высоким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [55, 56, 59].

Ряд авторов связывают нарушения суточного ритма АД с отдельными маркерами поражения органов-мишеней (например, массой миокарда левого желудочка, снижением функции почек, индексом массы тела), а также с ближайшим и отдаленным прогнозом; особенно выражены изменения циркадианного ритма при сочетании артериальной гипертонии с метаболическими нарушениями, а также различными изменениями органов-мишеней.

Известно, что снижение ЦИ менее 1,2 отмечается при заболеваниях, связанных с вегетативной «денервацией» сердца и сопряжено с плохим прогнозом и высоким риском внезапной смерти у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [52].

Однако заключение о суточном профиле изменений АД и ЧСС в большинстве случаев составляется на основании мониторинга в течение одних суток. Между тем практика более длительного суточного мониторинга показала, что профиль АД не остается постоянным даже в течение нескольких следующих друг за другом дней. Реальные величины ночного спада и дневного (вечернего) подъема могут заметно отличаться от средних величин за условно принятые «дневной» и «ночной» отрезки. Поэтому выявление детального суточного профиля АД и ЧСС может доставить более детальную информацию о состоянии обследуемого [53].

Проведенные эпидемиологические исследования, полученные с использованием СМАД, показали, что существуют гендерные различия в циркадианной ритмичности артериального давления и ЧСС. Как правило, у мужчин выявляются более низкие значения ЧСС и более высокое артериальное давление, чем у женщин, причем это выражено более отчетливо в отношении систолического, чем диастолического кровяного давления. Эти различия выражены в молодом возрасте и сглажены у людей старше 50 лет [2]. Проведен ряд клинических исследований с учетом

хронофармакологического подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Выбранный хронобиологический подход позволяет учитывать качественное направление ночных изменений САД и ДАД, что особенно важно при несовпадении циркадианных ритмов. Определение варианта равномерности распределения САД и ДАД на протяжении суток не только улучшает качество индивидуальной диагностики тяжести течения АГ, но и позволяет назначить антигипертензивную терапию с учетом хронобиологических особенностей течения ГБ. По всему миру уже применяется хронофармакологический подход лечения резистентной гипертонии, однако для улучшения качества жизни пациентов, снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, предотвращения поражения органов-мишеней необходимо внедрять эту методику на начальных стадиях развития заболевания.

Явления нарушений CTS были выявлены и при других заболеваниях, таких как заболевания свертывающей системы крови, органов дыхания и пищеварения, почек, иммунной системы, сахарном диабете, при воспалительных процессах и посттравматических состояниях, онкологии. [8, 42, 43]. Появились и хронофармакологические подходы к лечению этих заболеваний.

В настоящее время хронотерапевтические подходы успешно применяются при лечении различных видов рака. Подход хронотерапии улучшил переносимость и противоопухолевую эффективность препаратов как у подопытных животных, так и у больных раком. Таким образом, хронобиологические исследования имеют важное значение для определения наиболее подходящего времени введения противоопухолевых препаратов для минимизации их побочных эффектов или токсичности и повышения эффективности лечения с целью оптимизации терапевтического эффекта. Основное внимание уделяется основным механизмам циркадианной фармакологии, а именно хронофармакокинетике и хронофармакодинамике противораковых препаратов с молекулярными аспектами.

Нарушение CTS у онкологических больных связано со многими различными системными симптомами с появлением усталости, расстройств сна, потери массы тела из-за потери аппетита в дополнение к плохим терапевтическим результатам [4,10,42,43,23,24].

Время введения противоопухолевых препаратов имеет важное значение, поскольку CTS влияет на ПК (плазменную концентрацию) многих

противоопухолевых средств и на клинические исходы у больных раком [28]. Поразительна динамика плазменных концентраций 5-фторурацила у больных раком, которым препарат вводили внутривенно с постоянной скоростью в течение 5 дней. Самые высокие концентрации 5-фторурацила в плазме были обнаружены около 4:00 утра, несмотря на постоянную скорость инфузии [33, 36, 37, 39]. Кроме того, у онкологических больных с большим регулярным циркадным изменением концентрации 5-FU в плазме и максимальной концентрацией препарата в плазме (C_{max}) в 4:00 утра наилучшая переносимость препарата также отмечалась в 4 часа утра [33]. В другом исследовании определяли концентрацию в плазме и токсичность иринотекана у 31 больного раком. Иринотекан вводили в виде стандартной 30-минутной инфузии утром или в виде хрономодулированной инфузии с 2:00 до 8:00 часов. У пациентов, получавших хрономодулированную инфузию иринотеканом и SN-38, диарея была менее выраженной и менее выраженная вариабельность действия препаратов по сравнению с традиционной терапией [17]. Недавние исследования на мышах и у больных раком также показали наличие суточных фармакокинетических изменений модуляторов эстрогеновых рецепторов и ингибиторов тирозинкиназ [33, 39, 40].

Существуют жесткие связи между CTS и иммунитетом. Большинство иммунологических процессов, такие как восприимчивость к инфекции, образование иммунных клеток или уровень провоспалительных цитокинов находятся под циркадианным контролем. Суточные изменения интенсивности симптомов при ревматоидном артрите и остеоартрит связаны с иммунной системой [16, 28]. Известно, что противовоспалительные препараты представляют собой основной терапевтический класс для борьбы с ревматологическими болезнями, а циркадный принцип введения лекарств играет решающую роль в их фармакокинетике, переносимости, и эффективности. Например, вечерняя доза привела как к снижению C_{max} , так и C_{max} / T_{max} (оценка поглощения) и наименьшей токсичности для нестероидных противовоспалительных препаратов индометацина или кетопрофена как у здоровых субъектов и у остеоартрических пациентов [41].

Рандомизированное исследование в котором участвовали 517 пациентов показало, клиническую значимость времени приема 75 мг индометацина (Chrono Indocin R) у пациентов с остеоартритом бедра или колена. Каждый пациент раз в сутки перорально принимал дозу

индометацина с пролонгированного действия утром, в полдень, вечером в течение 1 недели. Частота нежелательных явлений, связанных с желудочно-кишечной или центральной нервной системой, была почти в пять раз выше, вечером чем утром (35 против 7%). В результате, скорость лечения, связанного с токсичностью, была снижена втрое после утреннего приема, по сравнению с вечерним. Напротив, оптимальное регулирование боли варьировалось в зависимости от суточной картины боли. Пациенты с типичной механической болью, преобладающей в начале вечера, получали большую пользу от приема утром или в полдень. Напротив, те пациенты, у которых боль имела воспалительный компонент, как выявлено ранним утром обострения или аритмического профиля, больше всего выиграли от вечернего дозирования [48].

Установление факта максимальной реактивности аллергиков в вечерние часы к таким веществам, как гистамин, пенициллин, домашней пыли, обусловленного циркадианным ритмом гистамина в крови, а именно его наибольшей концентрацией в период от 21 до 23 ч. позволило рекомендовать введение антигистаминных препаратов 19-20 ч.

Метаболические заболевания, диабет, ожирение связаны с нарушениями в работе циркадианных ритмов, которая контролируется супрахиазматическими ядрами и суточными генами, регулируемыми ключевые метаболические процессы [29] и их фармакотерапия, также находятся под надежным контролем циркадианной временной системы. В последнее время системные подходы направлены на изучение динамики циркадианных процессов, которые могут влиять на энергетический обмен. Поскольку белая жировая ткань играет важную роль во многих нарушениях обмена веществ, Sukumaran et al. [60] разработали механистическую модель циркадианной экспрессии адипокина/ уровня глюкозы/ свободных жирных кислот/ инсулина для определения фармакодинамики активности метилпреднизолона у крыс. Что касается лечения диабета, в настоящее время доступны портативные пульмозаместимые искусственные поджелудочные железы для доставки инсулина по заранее запрограммированным циркадианным моделям [49, 61]. Математическое моделирование позволяет оптимизировать схемы введения инсулина в зависимости от пола, возраста и соответствующих биологических ритмов пациента [21].

В настоящее время в хронофармакологию и хронотерапию внедряются (omics technologies). Данные технологии объединены тем, что их целью

является проанализировать всю совокупность процессов, происходящих в клетке или целом живом организме. Результатом применения таких технологий является большой массив числовых данных, как правило, требующий автоматизированного компьютерного анализа. Примерами таких технологий являются секвенирование нового поколения (next-generation sequencing) и количественный анализ экспрессии генов (gene expression profiling).

Высокопроизводительные омики оказались бесценными при изучении заболеваний человека, и в то же время повседневная клиническая практика все еще опирается на физиологические, неомические маркеры. Метаболический синдром, например, диагностируется и контролируется по показателям крови таким как уровень холестерина в крови. Тем не менее, связь между молекулярным и физиологическим проявлениями заболевания, особенно в ответ на лечение, не исследовалась систематически. При диализированной дислипидемии и атеросклерозе проводили сравнительный анализ как физиологических данных, так и данных генной экспрессии (из печени и белой жировой ткани). Показано, что лечение, которое восстанавливает образцы экспрессии генов до их нормы, связано с успешным восстановлением физиологических маркеров до их исходных условий. Это относится к тканеспецифическим методам лечения, которые реверсируют транскриптомические сигнатуры заболевания в определенной ткани, связаны с положительными физиологическими эффектами в этой ткани [62]. Достигнуты результаты в лекарственной терапии, молекулярные эффекты которой коррелируют с молекулярными сигнатурами болезни [63].

Возникновение технологий «omics» может иметь огромное значение для молекулярного понимания циркадианной временной системы и ее связи с заболеваниями и лечением, а также для полного восприятия персонализированной хронотерапии в клиниках. Недавние исследования *in vitro* и *in vivo* обеспечили понимание специфической для тканей суточной организации через транскриптомические, протеомические и метаболические циркадианные наборы данных [14, 18].

Литература

1. Заславская Р.М. Хроночувствительность к антигипертензивным препаратам и их время-зависимые эффекты при артериальной гипертензии / Р.М. Заславская, К.Ж. Ахметов, Т.Н. Жумбаева, Н.С. Биясилов // МЕДПРАКТИКА-М, Москва. – 2017. - 168 с.

2. Митина Е.В. Хронофармакологический принцип лечения пациентов с гипертонической болезнью / Е.В. Митина, С.М. Чибисов, И.З. Еремина, З.А. Меладзе, Е.В. Харлицкая // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4.; Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14058>.
3. Чибисов С.М. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей / С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, М.В. Рагульская // М. : КапиталПринт. – 2013. - 442 с.
4. Чибисов С.М. Хроноструктура биоритмов сердца как возможный мониторинг кардио-токсичности противоопухолевых препаратов / С.М. Чибисов, А.А. Киричек, Д.Д. Масри, Е.В. Харлицкая // Современные наукоемкие технологии. - №4. - 2010. - С.9-13.
5. Чибисов С.М. Биологические ритмы сердца и «внешний» стресс / С.М. Чибисов, Л.К. Овчинникова, Т.К. Бреус // М.: Изд-во Российского Университета. - 1998. - 285 с.
6. Azova M.M. Apoptosis of myocardial cells in spontaneously hypertensive rats / M.M. Azova, M.L. Blagonravov, V.A. Frolov // *Biologicheskie Membrany*. –2012. – Vol. 29. – I. 4. – P. 227-230.
7. Ballesta A. Systems Chronotherapeutics / A. Ballesta, P.F. Innominato, R. Dallmann, D.A. Rand, F.A. Lévi // *Pharmacol Rev*. - 2017-Apr; 69(2).- P.161-199.
8. Ballesta A. The circadian-timing system: a determinant of drug activity and a target of anticancer treatments. / A. Ballesta, P.F. Innominato, R. Dallmann, D.A. Rand, F.A. Lévi // *Pharmacol Rev*. – 2017. - Apr;69(2). – P.161-199.
9. Biswas N. Chronotherapeutically modulated pulsatile system of valsartan nanocrystals: an in vitro and in vivo evaluation. / N. Biswas, K. Kuotsu // *AAPS PharmSciTech*. – 2017. –V. 18. – P. 349–357.
10. Chen S.H. Schedule-dependent interaction between anticancer treatments./ S.H. Chen, W. Forrester, G. Lahav // *Science*. – 2016. – V. 351. – P.1204–1208.
11. Chibisov S.M. Evaluation of A 24-Hour Blood Pressure Profile In Persons With High Intensity Of Work And Shift Schedule Based On The Pre-Trip Medical CheckUps / S.M. Chibisov, M.V. Dementiev, Z.A. Meladze, I.P. Smirnova, G.I. Miandina, M.L. Blagonravov, S.P. Syatkin, A.S. Skorik, E.V. Neborak // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. January – February. – 2016. - RJPBCS 7(1). - P.2208-2213.
12. Chibisov S.M. Peculiarities of desynchronization associated with shift-based jobs and in the patients with severe somatic pathology./ S.M. Chibisov, M.V. Dement'ev *Klin Med (Mosk)*. – 2014. – V. 92(8). – P. 36-40.

13. Dallmann R. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications / R. Dallmann, S.A. Brown, F. Gachon, A. Rev // *Pharmacol Toxicol.* – 2014. – V. 54. – P. 339–361.
14. Dallmann R. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy / R. Dallmann, A. Okyar, F. Lévi // *Trends Mol Med.* – 2016. – V. 22. P.430–445.
15. Dallmann R. The human circadian metabolome / R. Dallmann, L. Tarokh, C. Cajochen, S.A. Brown // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2012. – V. 109. – P. 2625–2629.
16. Geiger S.S. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems / S.S. Geiger, C.T. Fagundes, R.M. Siegel // *Immunology.* – 2015. – V. 146. – P.349–358.
17. Giacchetti S. Randomized multicenter trial of irinotecan (cpt) chronomodulated (chrono) versus standard (std) infusion in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mcc) / S. Giacchetti, H. Cur´e, A. Adenis, N. Tubiana, L. Vernillet, L. Chedouba-Messali, V. Chevalier, C. Germa, P. Chollet, F. Levi // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – V.37. – P. 309.
18. Gumz M.L. Molecular basis of circadian rhythmicity in renal physiology and pathophysiology / M.L. Gumz // *Exp Physiol.* – 2016. – V. 101. – P.1025–1029.
19. Halberg F. Chronobiology and its promise for health care and environmental integrity / F. Halberg // *Int J Chronobiol.* – 1973. – V. 1. – P.10–14.
20. Halberg F. Diagnosing vascular variability anomalies, not only MESOR-hypertension. / F. Halberg, D. Powell, K. Otsuka, Y. Watanabe, L.A. Beaty, P. Rosch, J. Czaplicki, D. Hillman, O. Schwartzkopff, G. Cornelissen // *Am J Physiol Heart CircPhysiol.* – 2013. – V. 305. – P. 279–294.
21. Holterhus P.M. German/Austrian DPV-Initiative and the German Pediatric CSII Working Group Predicting the optimal basal insulin infusion pattern in children and adolescents on insulin pumps / P.M. Holterhus, J. Bokelmann, F. Riepe, B. Heidtmann, V. Wagner, B. Rami-Merhar, T. Kapellen, K. Raile, W. Quester, R.W. Holl // *Diabetes Care.* – 2013. V. 36. – P. 1507–1511.
22. Huh Y. Evaluating the use of linear mixed-effect models for inference of the concentration-QTc slope estimate as a surrogate for a biological QTc model / Y. Huh, M.M. Hutmacher // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* –2015.-№ 4.-P. 14.
23. Innominato P.F. The circadian timing system in clinical oncology. / P.F. Innominato, V.P. Roche, O.G. Palesh, A. Ulusakarya, D. Spiegel, F.A. Levi // *Ann. Med.* – 2014. – V.46. – P.191–207.

24. Innominato P.F. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer. / P.F. Innominato, A.S. Lim, O. Palesh, M. Clemons, M. Trudeau, A. Eisen, C.Wang, A. Kiss, K.I. Pritchard, G.A. Bjarnason // *Support Care Cancer*. - 2016b. – V. 24. – P. 1097–1105.
25. Katinas G.S. Analytical chronobiology Edited by S. M. Chibisov. Moscow-Beirut.: The Monograph / G.S. Katinas, S.M. Chibisov, G.M. Halabi, M. V. Dementyev. - 299 p.
26. Kloth J.S. Relationship between sunitinib pharmacokinetics and administration time: Preclinical and clinical evidence / J.S. Kloth, L. Binkhorst, de A.S. Wit, de P. Bruijn, P. Hamberg, M.H. Lam, H. Burger, I. Chaves, E.A. Wiemer, van der G.T. Horst [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2015. – V.54. – P. 851–858.
27. Kshirsagar S.J. Statistical optimization of floating pulsatile drug delivery system for chronotherapy of hypertension / S.J. Kshirsagar, S.V. Patil, M.R. Bhalekar // *Int J Pharm Investig.* – 2011. - № 1. – P. 207–213.
28. Labrecque N. Circadian clocks in the immune system / N. Labrecque, N. Cermakian // *J Biol Rhythms.* – 2015. – V. 30. – P. 277–290.
29. Laermans J. Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. / J. Laermans, I. Depoortere // *Obes Rev.* - 1(2016). – V. 7. – P. 108–125.
30. Lemmer B. Chronopharmacology and controlled drug release. / B. Lemmer // *Expert Opin Drug Deliv.* - 2005. - № 2. – P. 667–681.
31. Lévi F. Circadian clocks and drug delivery systems: impact and opportunities in chronotherapeutics / F. Lévi, A. Okyar // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2011. –V. 8. – P.1535–1541.
32. Lévi F. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. / F. Lévi, U. Schibler // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* - 2007. – V. 47. – P.593–628.
33. Lévi F. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. / F. Lévi, U. Schibler // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* - 2007. – V. 47. – P. 593–628.
34. Lévi F. Chronotherapy Group Wrist actimetry circadian rhythm as a robust predictor of colorectal cancer patients survival / F. Lévi, P.A. Dugué, P. Innominato, A. Karaboué, G. Dispersyn, A. Parganiha, S. Giacchetti, T. Moreau, C. Focan, J. Waterhouse [et al.] // *Chronobiol Int.* – 2014. – V. 31. V. 891–900.
35. Lévi F. Pharmacokinetics of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil during hepatic artery chronomodulated infusion: a translational European OPTILIV study. / F. Lévi, A. Karaboue, M.C. Etienne-Grimaldi, G. Pintaud, C. Focan, P. Innominato, M. Bouchahda, G. Milano, E. Chatelut // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – V. 56. – P. 165–177.

36. Lévi F. Circadian rhythms in 5-fluorouracil pharmacology and therapeutic applications. / F. Lévi // In: Rustum Y.M., editor. Fluoropyrimidines in Cancer Therapy. Humana Press; Totowa, NJ, USA. - 2003. - P. 107–128.
37. Levi F. Circadian timing in cancer treatments. / F. Levi, A. Okyar, S. Dulong, P.F. Innominato, J. Clairambault // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2010. – V.50. – P. 377–421.
38. Levi F. Circadian rhythms: Mechanisms and therapeutic implications. / F. Levi, U. Schibler // *Annu. Rev. // Pharmacol. Toxicol.* – 2007. – V.47. – P.593–628.
39. Lévi F.A. Association Internationale pour Recherche sur Temps Biologique et Chronothérapie (ARTBC International) / F.A. Lévi, V. Boige, M. Hebbar, D. Smith, C. Lepère, C. Focan, A. Karaboué, R. Guimbaud, C. Carvalho, S. Tumolo [et al.] / (Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV // *Ann Oncol.* – 2016. – V. 27. – P.267–274.
40. Liu J. Chronopharmacokinetics of erlotinib and circadian rhythms of related metabolic enzymes in lewis tumor-bearing mice / J. Liu, C.Y. Wang, S.G. Ji, X. Xu, P.P. Wang, B. Zhang, L.Y. Zhao, L. Liu, P.P. Lin, L.K. Liu [et al.] // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2016. – V.41. – P. 627–635.
41. Ollagnier M. Circadian changes in the pharmacokinetics of oral ketoprofen. / M. Ollagnier, H. Decousus, Y. Cherrah, F. Lévi, M. Mechkouri, P. Queneau, A. Reinberg // *Clin Pharmacokinet.* – 1987. – V. 12:. – P. 367–378.
42. Ortiz-Tudela E. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. / E. Ortiz-Tudela, P.F. Innominato, M.A. Rol, F. Lévi, J.A. Madrid // *BMC Cancer.* – 2016. – V. 16. – P. 285.
43. Ortiz-Tudela E. The circadian rest-activity rhythm, a potential safety pharmacology endpoint of cancer chemotherapy. / E. Ortiz-Tudela, I. Iurisci, J. Beau, A. Karaboue, T. Moreau, M.A. Rol, J.A. Madrid, F. Levi, P.F. Innominato // *Int. J. Cancer.* – 2014. – V.134. – P. 2717–2725. - Access mode: doi: 10.1002/ijc.28587.
44. Piotrovsky V. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in the data analysis and interpretation of drug-induced QT/QTc prolongation./ V. Piotrovsky // *AAPS J.* – 2005. - V.7. – P. 609–624.
45. Portaluppi F. Circadian rhythms in cardiac arrhythmias and opportunities for their chronotherapy / F. Portaluppi, R.C. Hermida // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2007. – V. 59. – P. 940–951.

46. Portaluppi F. Circadian rhythms and cardiovascular health / F. Portaluppi, R. Tiseo, M.H. Smolensky, R.C. Hermida, D.E. Ayala, F. Fabbian // *Sleep Med Rev.* – 2012. – V.16. – P.151–166.
47. Qian J. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. / J. Qian, F.A. Scheer // *Trends Endocrinol Metab.* – 2016. – V. 27. – P. 282–293.
48. Reinberg A. Clinical chronopharmacology with special reference to NSAIDs / A. Reinberg, F. Lévi // *Scand J Rheumatol Suppl.* – 1987. – V. 65. – P.118–122.
49. Russell S.J. Progress of artificial pancreas devices towards clinical use: the first outpatient studies / S.J. Russell *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2015. – V. 22. – P. 106–111.
50. Sancar A. Circadian clock, cancer, and chemotherapy. / A. Sancar, L.A. Lindsey-Boltz, S. Gaddameedhi, C.P. Selby, R. Ye, Y.Y. Chiou, M.G. Kemp, J. Hu, J.H. Lee, N. Ozturk // *Biochemistry.* – 2015. V. 54. – P. 110–123.
51. Selfridge J.M. Chronotherapy: intuitive, sound, founded...but not broadly applied. / J.M. Selfridge, T. Gotoh, S. Schiffhauer, J. Liu, P.E. Stauffer, A. Li, D.G. Capelluto, C.V. Finkielstein // *Drugs.* – 2016. – V. 76. – P.1507–1521.
52. Chibisov S. Mechanisms and Pathogenesis of Cardiovascular Complications of Cancers in Relation to Circadian Rhythms / S. Chibisov, M. Dementyev, B. Ram Singh, M. Blagonravov, E. Kharlitskaya, G.Halabi, M.Abramova, Z. Meladze // *World Heart Journal.* – V. 8, I.4. – 2016.
53. Chibisov S. Chronobiological Analysis of Blood Pressure in a Patient with Atrial Fibrillation at the Development of Heart Failure and Its Therapeutic and Surgical Treatment. / S. Chibisov, G. Katinas, I. Brodskaya, A. Ertman, G. Gromyko, Aleksandra Konradi, O. Mamontov, A. Merkuryeva, E. Polunicheva, E. Shlyakhto, A.Soboleva, S. Yashin, B. Bhavdip // *Cardiology Research and Practice.* – V. 2013 (2013). - Article ID 490705. Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/490705>.
54. Singh R.B. Chronocardiology and chronotherapy / R.B. Singh, T.S. Darlenska, K. Hristova, K. Otsuka, J. Fedacko, D. Pella, B. Milovanovic, R. Singh // *Journal of Cardiology and Therapeutics.* – 2014. - № 2. – P. 31-36.
55. Singh R.B. Can circadian restriction of feeding modulate autonomic nervous system dysfunction and cardiometabolic risk? / R.B. Singh, K. Hristova, T. Gligorijevic, F. De Meester, B. Saboo, G. Elkilany, T. Takahashi, A. Mahashwari, G. Cornélissen, N.R. Hadi, B.I. Mohammad, C. Chibisov, M. Abramova, S. Shastun // *World Heart J.* – 2015. – V.7 (1). – P. 31-41.

56. Singh R.B., Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care / R.B. Singh, G. Cornelissen, A. Weydahl, O. Schwartzkopft, G. Katinas, K. Otsuka [et al.], // *Int J Cardiol.* – 2003. – V.87. - P. 9-28.
57. Smolensky M.H. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: acute and chronic common and uncommon medical conditions / M.H. Smolensky, F. Portaluppi, R. Manfredini, R.C. Hermida, R. Tiseo, L.L. Sackett-Lundeen, E.L. Haus // *Sleep Med Rev.* - 2015a. – V. 21. – P. 12–22.
58. Smolensky M.H. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: cardiac, vascular, and respiratory diseases, conditions, and syndromes. / M.H. Smolensky, F. Portaluppi, R. Manfredini, R.C. Hermida, R. Tiseo, L.L. Sackett-Lundeen, E.L. Haus // *Sleep Med Rev.* - 2015b. - V 21. – P.3–11.
59. Stranges P.M. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? / P.M. Stranges, A.M. Drew, P. Rafferty, J.E. Shuster, A.D. Brooks // *Ann Pharmacother.* – 2015. – V. 49. – P. 323–334.
60. Sukumaran S. Mechanistic modeling of the effects of glucocorticoids and circadian rhythms on adipokine expression. / S. Sukumaran, W.J. Jusko, D.C. DuBois, R.R. Almon // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2011. –V. 337. – P. 734–746.
61. Visentin R. Circadian variability of insulin sensitivity: physiological input for in silico artificial pancreas. / R. Visentin, C. Dalla Man, Y.C. Kudva, A. Basu // *Diabetes Technol Ther.* – 2015. – V. 17. – P. 1–7.
62. Wagner A. Drugs that reverse disease transcriptomic signatures are more effective in a mouse model of dyslipidemia / Wagner A., Cohen Noa, Kelder Thomas, Amit Uri, Liebman Elad, Steinberg David M, Radonjic Marijana, and Ruppin Eytan. // *Mol Syst Biol.* 2015 Mar; 11(3). – P. 0791.
63. Zerbini L.F. Computational repositioning and preclinical validation of pentamidine for renal cell cancer / L.F. Zerbini, M.K. Bhasin, J.F. de Vasconcellos, J.D. Pაცეძ, X. Gu, A.L. Kung, T.A. Libermann // *MolCancerTher.* 2014;13. – P. 1929–1941.

Сведения об авторах. **Елена Валентиновна Харлицкая** - доцент кафедры ветеринарной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кандидат медицинских наук, , e.mail: e.har@mail.ru; **Юлия Владиславовна Корягина** - руководитель центра медико-биологических технологий ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, д-р биол. наук, профессор, nauka@skfmba.ru; **Олег Николаевич Рогозин** - профессор кафедры госпитальной терапии БУ ВО ХМАО-ЮГРЫ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия, доктор

медицинских наук; **Евгений Владимирович Куликов** - заместитель директора департамента клинической ветеринарии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кандидат ветеринарных наук; **Аль Баварид Омар** - аспирант, кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

УДК 612.82

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИХ СТЕРЕОТИПОВ

Е. Ю. Шаламова¹, О.Н. Рагозин¹, И.В. Радыш²

¹Бюджетное учреждение высшего образования «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Аннотация. Цель - исследование функциональной асимметрии головного мозга у юношей и девушек в зависимости от биоритмологического стереотипа в разные сезоны года. Установлены различия в степени активации больших полушарий головного мозга в зависимости от пола, сезона года, биоритмологического стереотипа. В зимний сезон в группах студентов определили бóльшую активацию правого полушария. У девушек преобладание активности правого полушария было более выражено у аритмичного хронотипа. В весеннем сезоне у юношей с аритмичным хронотипом обнаружили признаки активации левого полушария, у «сов» был симметричный профиль. У девушек весной наблюдали усиление активации правого полушария, в меньшей мере выраженное у «голубей».

Ключевые слова: функциональная асимметрия, студенты, хронотип.

SEASONAL FEATURES OF THE PROFILE OF FUNCTIONAL ASYMMETRY AMONG MEMBERS OF DIFFERENT BIORHYTHMIC STEREOTYPES

E.Yu. Shalamova¹, O.N. Ragozin¹, I.V. Radysh²

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Annotation. The aim of the study was to investigate functional brain asymmetry in youths and girls depending on the biorhythmological stereotype in

different seasons of the year. Differences are established in the degree of activation of the cerebral hemispheres of the brain depending on gender, season of the year, biorhythmic patterns. In the winter season, in groups of students identified a large activation of the right hemisphere. In young woman, the predominance of right hemisphere activity was more pronounced in the arrhythmic chronotype. In the spring season, young men with arrhythmic chronotype showed signs of activation of the left hemisphere, the «owls» was symmetrical profile. In young women in the spring observed increased activation of the right hemisphere, less pronounced in «pigeons».

Key words: functional asymmetry, students, chronotype.

Введение. В основе целенаправленного поведения лежит формирование функциональных систем. Их обязательным элементом выступают соответствующие отделы центральной нервной системы (ЦНС), функциональное состояние которых во многом определяет эффективность деятельности [3]. Функциональное состояние ЦНС можно оценить по результатам вариационной хронорефлексометрии, вариантом которой является динамика параметров простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) [8]. В зависимости от природно-климатических условий параметры ПЗМР могут претерпевать отличия [6]; установлено неблагоприятное совокупное влияние на функциональное состояние студентов факторов образовательного процесса и природной среды [11]. На Севере исследование функционального состояния ЦНС представляется важным, так как на организм человека совокупно воздействуют факторы природного и социального характера. Ханты-Мансийский автономный округ – Югра по природно-климатическим условиям приравнивается к районам Крайнего Севера. Климат округа оценивается от умеренно до резко континентального [4]. Расположение г. Ханты-Мансийска на 61° северной широты обуславливает выраженные изменения фотопериода в течение года: в период зимнего солнцестояния продолжительность светового дня достигает 5 ч 33 мин., во время «белых» ночей (лето) – 19 ч 19 мин. Условия жизнедеятельности могут значительно отличаться в зависимости от сезона года [1; 9]. При исследовании механизмов адаптации к экстремальным природным факторам рекомендуют учитывать пол, функциональную межполушарную асимметрию и психоэмоциональное состояние [10].

В связи с этим, целью было исследование функциональной асимметрии головного мозга у юношей и девушек в зависимости от биоритмологического стереотипа в разные сезоны года.

Методы и организация исследований. В исследовании приняли участие студенты Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. Функциональное состояние ЦНС определяли в зимний и весенний сезоны 2010-2015 гг. В зимний сезон обследовано 50 юношей и 158 девушек, в весенний сезон 76 юношей и 187 девушек (возраст 18-21 г.). Критерии включения в исследование: • добровольное согласие, • принадлежность согласно медицинской карте к первой / второй группам здоровья, • отсутствие острых заболеваний не менее, чем за две недели до обследования.

Функциональное состояние ЦНС у студентов определяли при помощи сертифицированной методики «Экспресс-диагностика функционального состояния и работоспособности человека» [8], реализованной в виде программы для ЭВМ. Программа определяет: М – латентный период ПЗМР; ФУС – функциональный уровень нервной системы; УР – уровень нервной реакции; УФВ – уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы – по результатам правой (*np*) и левой руки (*lp*). Бимануальный вариант программы позволяет исследовать межполушарную функциональную асимметрию (ФА) [7]. Измерения проводили в течение учебной недели, в интервале времени 09:00–14:00 ч, в дни с обычным уровнем двигательной активности.

Биоритмологический стереотип исследовали при помощи опросника Хорна-Остберга «Определение биологического ритма работоспособности человека» [12]. Опросник позволяет установить: определенно утренний тип – 70-86 баллов; умеренный утренний тип – 59-69 баллов; ни один из этих типов (промежуточный, аритмичный тип) – 42-58 баллов (АТ); умеренный вечерний тип – 31-41 баллов; определенно вечерний тип – 16-30 баллов. В исследовании умеренный вечерний и определенно вечерний типы объединили в группу с вечерним хронотипом (ВТ); умеренный утренний и определенно утренний типы объединили в группу с утренним хронотипом (УТ).

Статистическая обработка. Исследование: одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием программ Statistica 8.0 и Excel 2013. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05; значения вероятности, имеющие более 6 нулей после запятой, обозначали как p меньше 0,0001 ($p < 0,0001$). Результаты дескриптивной статистики представлены центральными характеристиками распределения данных

признака: среднее значение (M) и медиана (Me), и мерами рассеяния: межквартильным размахом (Q_1-Q_3) квартилей. Проверка нормальности распределения количественного признака производилась методами Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки. Для сравнительного анализа числовых данных двух зависимых признаков были применены критерии Sign Test и Wilcoxon [2].

Результаты исследований и их обсуждение. Встречаются данные о связях между механизмами адаптации к сложным экологическим условиям и латеральным фенотипом, характеризующих роль больших полушарий головного мозга (БП ГМ) в регуляции процесса приспособления [5]. Обнаружено, что при напряжении механизмов адаптации к экстремальным климатогеографическим факторам более эффективны представители левого и симметричного профиля асимметрии, тогда как в условиях комфортного климата имеют преимущество индивиды с правым профилем асимметрии.

Среди обследованных в зимний сезон юношей ($n=50$) у 15 студентов определили вечерний хронотип (ВТ), у 32 – аритмичный (АТ). В связи с ограниченным количеством студентов с УТ в мужских и женских группах, обследованных в зимнее и весеннее время, анализировали результаты представителей ВТ и АТ. В группах юношей с ВТ и АТ параметры ПЗМР, определенные по правой и левой руке, были сопоставимы (табл. 1). У «сов» и «голубей» были выше значения M_{np} . Латентный период ПЗМР определяется основными свойствами ЦНС: силой, подвижностью, уравновешенностью процессов возбуждения и торможения, и рассматривается как интегральный показатель функционального состояния ЦНС [7].

Таблица 1

Параметры ПЗМР, определенные по правой и левой руке, у юношей студентов медицинского вуза с ВТ и АТ, сезон года *зима*

Параметры ПЗМР	Левая рука	Правая рука	P ₁	P ₂
	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)		
Юноши ВТ (n=15)				
М (мс)	285,2/281,0 (265,0–305,0)	288,4/294,0 (265,0–309,0)	0,039	0,148
ФУС (усл. ед.)	2,62/2,66 (2,51–2,73)	2,65/2,66 (2,59–2,73)	0,386	0,347
УР (усл. ед.)	1,38/1,39 (0,69–1,85)	1,39/1,47 (1,01–1,79)	0,423	0,925
УФВ (усл. ед.)	2,66/2,73 (1,97–3,19)	2,68/2,74 (2,40–3,06)	0,606	0,865
Юноши АТ (n=32)				
М (мс)	262,7/260,5 (246,0–285,0)	268,9/266,0 (253,0–285,5)	0,201	0,028
ФУС (усл. ед.)	2,72/2,70 (2,60–2,90)	2,72/2,73 (2,58–2,86)	1,000	0,749
УР (усл. ед.)	1,60/1,61 (1,18–1,95)	1,65/1,56 (1,25–2,11)	0,850	0,918
УФВ (усл. ед.)	2,93/2,92 (2,52–3,29)	2,98/2,90 (2,56–3,46)	0,850	0,882

Примечание: p₁ – критерий Sign Test, p₂ – критерий Wilcoxon.

Среди обследованных зимой девушек (n=158) у 34 определили ВТ, у 113 – АТ. В группах девушек с ВТ и АТ межполушарная ФА была выражена в разной степени (табл. 2). В обеих группах определили большие значения для М *пр. У* «голубей» более высокий ФУС и тенденция к более высоким значениям УФВ были выявлены для левой руки, то есть признаки большей активации правого полушария значительно выражены у девушек с АТ.

Таблица 2

Параметры ПЗМР, определенные по правой и левой руке, у девушек студенток медицинского вуза с ВТ и АТ, сезон *зима*

Параметры ПЗМР	Левая рука	Правая рука	P ₁	P ₂
	M/Me (Q ₁ –Q ₃)	M/Me (Q ₁ –Q ₃)		
Девушки ВТ (n=34)				
М (мс)	272,6/273,0 (249,0–299,0)	274,6/276,0 (256,0–290,0)	0,164	0,037
ФУС (усл. ед.)	2,75/2,77 (2,58–2,90)	2,75/2,75 (2,58–2,90)	1,000	0,801
УР (усл. ед.)	1,42/1,47 (1,01–2,01)	1,39/1,54 (1,01–1,79)	0,860	0,633
УФВ (усл. ед.)	2,77/2,88 (2,34–3,38)	2,73/2,84 (2,40–3,18)	1,000	0,610
Девушки АТ (n=113)				
М (мс)	280,2/276,0 (256,0–296,0)	283,4/277,0 (255,0–298,0)	<0,0001	0,0001
ФУС (усл. ед.)	2,68/2,70 (2,58–2,86)	2,66/2,70 (2,55–2,81)	0,013	0,017
УР (усл. ед.)	1,45/1,54 (1,01–1,95)	1,39/1,54 (1,01–1,95)	0,151	0,227
УФВ (усл. ед.)	2,75/2,85 (2,32–3,26)	2,69/2,81 (2,32–3,19)	0,086	0,175

Примечание: p₁ – критерий Sign Test, p₂ – критерий Wilcoxon.

Таким образом, в наиболее дискомфортный согласно погодным условиям зимний сезон года у юношей с ВТ и АТ проявления межполушарной ФА были сопоставимы. У девушек «голубей» большая активация правого полушария проявилась не только в скорости ПЗМР, но и в ФУС, который отражает активность нервной системы. Обнаружено, что чрезмерная активация правого полушария может приводить к различным невротическим реакциям, связанным с нарушением функции сна, депрессивными и ипохондрическими проявлениями [5].

В весеннем сезоне среди юношей (n=76) ВТ обнаружили у 32 студентов, АТ – у 40. В группах юношей с ВТ и АТ ряд параметров ПЗМР говорил о симметричном профиле асимметрии (табл. 3). У юношей с АТ значимо различались величины ФУС (выше по правой руке), что

свидетельствует об активации левого полушария. У юношей с ВТ определили также тенденцию к более высоким значениям ФУС *пр*.

Таблица 3

Параметры ПЗМР, определенные по правой и левой руке, у юношей студентов медицинского вуза, сезон года *весна*

Параметры ПЗМР	Левая рука	Правая рука	P ₁	P ₂
	М / Ме (Q ₁ –Q ₃)	М / Ме (Q ₁ –Q ₃)		
Юноши ВТ (n=32)				
М (мс)	289,7/276,5 (267,0–296,0)	293,0/282,0 (268,5–302,0)	0,596	0,695
ФУС (усл. ед.)	2,60/2,64 (2,53–2,73)	2,63/2,66 (2,56–2,73)	0,081	0,102
УР (усл. ед.)	1,22/1,17 (0,78–1,61)	1,29/1,32 (0,94–1,70)	0,248	0,178
УФВ (усл. ед.)	2,49/2,48 (1,97–2,96)	2,57/2,57 (2,20–3,01)	0,248	0,156
Юноши АТ (n=40)				
М (мс)	287,2/286,0 (268,5–308,5)	286,4/287,5 (267,5–303,0)	0,749	0,601
ФУС (усл. ед.)	2,60/2,56 (2,46–2,71)	2,64/2,66 (2,51–2,73)	0,059	0,021
УР (усл. ед.)	1,46/1,50 (0,98–2,04)	1,38/1,43 (1,18–1,73)	0,871	0,509
УФВ (усл. ед.)	2,73/2,74 (2,14–3,32)	2,67/2,68 (2,43–3,04)	1,000	0,561

Примечание: p₁ – критерий Sign Test, p₂ – критерий Wilcoxon.

Весной из 187 студенток у 54 девушек определили ВТ, у 124 – АТ. В группах девушек с разным биоритмологическим стереотипом наблюдали признаки ФА (табл. 4). У «сов» все параметры ПЗМР демонстрируют бóльшую активацию правого полушария. У девушек с АТ ФА была несколько менее выражена: значимо различались величины М (выше по правой руке). Среди интегральных показателей ПЗМР у девушек – "голубей" был значимо выше ФУС *лр*; наблюдалась выраженная тенденция к более высоким значениям УФВ *лр*. Таким образом, признаки активации правого полушария, а значит, дискомфорта состояния, были более выражены у "сов".

Таблица 4

Параметры ПЗМР, определенные по правой и левой руке, у девушек студенток медицинского вуза, сезон года *весна*

Параметры ПЗМР	Левая рука	Правая рука	P ₁	P ₂
	М / Ме (Q ₁ –Q ₃)	М / Ме (Q ₁ –Q ₃)		
Девушки ВТ (n=54)				
М (мс)	284,0/285,0 (261,0–307,0)	290,56/295,00 (270,00–318,00)	0,001	<0,0001
ФУС (усл. ед.)	2,64/2,62 (2,49–2,77)	2,595/2,580 (2,440–2,730)	0,006	0,002
УР (усл. ед.)	1,51/1,46 (1,10–2,08)	1,366/1,390 (1,010–1,790)	0,145	0,021
УФВ (усл. ед.)	2,80/2,70 (2,41–3,38)	2,631/2,530 (2,180–3,100)	0,061	0,010
Девушки АТ (n=124)				
М (мс)	285,7/280,0 (263,5–300,0)	293,6/289,0 (266,0–312,5)	<0,0001	<0,0001
ФУС (усл. ед.)	2,62/2,66 (2,48–2,77)	2,58/2,62 (2,44–2,73)	0,0004	<0,0001
УР (усл. ед.)	1,42/1,47 (1,01–1,89)	1,35/1,47 (0,88–1,87)	0,215	0,121
УФВ (усл. ед.)	2,70/2,77 (2,26–3,26)	2,61/2,67 (2,08–3,17)	0,075	0,066

Примечание: p₁ – критерий Sign Test, p₂ – критерий Wilcoxon.

Заключение. Выявили различия в степени активации БП ГМ в зависимости от пола, сезона года, биоритмологического стереотипа. В зимний сезон в группах юношей по скорости ПЗМР определили активацию правого полушария. У девушек также преобладала активность правого полушария, более выраженная у АТ. В весеннем сезоне у юношей с АТ обнаружили признаки активации левого полушария; у «сов» был симметричный профиль. У девушек наблюдали усиление негативных тенденций: активацию правого полушария у «сов» по всем показателям ПЗМР, у «голубей» по скорости ПЗМР и ФУС.

Таким образом, только в группе юношей с АТ, обследованных в весенний сезон года, проявились признаки активации левого полушария. При полноценной адаптации рост активности правого полушария является временным состоянием, на смену которому приходит активация левого

полушария [5]. Можно предположить более благоприятное функциональное состояние ЦНС у юношей, чем у девушек, в большей степени весной в сравнении с зимним сезоном года, значительнее выраженное у АТ. Выраженные признаки активации правого полушария в группах девушек говорят о сохранении инверсии полушарного доминирования, характерной для состояния незавершенной адаптации, более выраженной у «сов».

Литература

1. Агаджанян Н.А. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера: эколого-физиологические механизмы / Н.А. Агаджанян, Н.Ф. Жвавый, В.Н. Ананьев. – Москва: КРУК, 1998. – 240 с.
2. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цефель. – Санкт-Петербург: ДиаСофт, 2005. – 608 с.
3. Губарева Л.И. Экологический стресс / Л.И. Губарева. – Санкт-Петербург: Лань; Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. – 448 с.
4. Илышева Н.Н. Сравнительный анализ экологических проблем Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и Финляндии / Н.Н. Илышева, Е.В. Балдеску // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2012. – № 29. – С. 54-59.
5. Леутин В.П. Функциональная асимметрия мозга и незавершенная адаптация / В.П. Леутин, Е.И. Николаева, Е.В. Фомина // Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / ред. В.Ф. Фокин, И.Н. Боголепова, Б. Гутник, В.И. Кобрин, В.В. Шульговский. – Москва: Научный мир, 2009. – С. 429-457.
6. Литовченко О.Г. Динамика психофизиологических показателей студенток первого курса педагогического вуза Среднего Приобья / О.Г. Литовченко, В.С. Соловьев, А.Ф. Талтыгина // Экология человека.– 2010.– № 11. –С.52-55.
7. Лоскутова Т.Д. Оценка функционального состояния центральной нервной системы человека по параметрам простой двигательной реакции / Т.Д. Лоскутова // Физиол. журн. СССР. – 1975. – Т. 61, № 1. – С. 3-12.
8. Мороз М.П. Экспресс-диагностика работоспособности и функционального состояния человека: методическое руководство / М.П. Мороз. – Санкт-Петербург.: ИМАТОН, 2007. – 40 с.
9. Рагозин О.Н. Динамика психоэмоциональных компонентов личности у жителей Севера при измененной функциональной активности эпифиза в условиях короткого светового дня / О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев, Т.В.

Сметаненко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1-2-2. – С. 2376.

10. Севостьянова Е.В. Гендерные различия устойчивости к природным факторам молодых жителей Сибири в зависимости от типа функциональной межполушарной асимметрии / Е.В. Севостьянова, В.И. Хаснулин // Экология человека. – 2011. – № 1. – С. 14-18.

11. Шастун С.А. Сезонные ритмы и качество жизни студентов из различных климато-географических регионов / С.А. Шастун, М.Л. Благоднаров, О.А. Рейнбах, Н.В. Закариадзе, А.М. Амаева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № S7. – С. 228-230.

12. Horne J.A. Self-Assessment Questionnaire to Determine Morningness-Eveningness in Human Circadian Rhythms / J.A. Horne, O. Ostberg // International J. of Chronobiology. – London, England: Gordon and Breach Science Publishers Ltd. – 1976. – V. 4, № 2. – P. 97-110.

References

1. Agadzhanian N.A. Human adaptation to the conditions of the Far North: ecological and physiological mechanisms / N.A. Agadzhanian, N.F. Zhvavyu, V.N. Ananyev. – Moscow: KRUK, 1998. – 240 p.

2. Byuyul A. SPSS: the art of information processing. The analysis of statistical data and restore hidden patterns / A. Byuyul, P. Tsefel. – St. Petersburg: Diasoft, 2005. – 608 p.

3. Gubareva L.I. Environmental stress / L.I. Gubareva. – St. Petersburg: LAN; Stavropol: Stavropol Service School, 2001. – 448 p.

4. Ilysheva N.N. Comparative analysis of environmental problems of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra and Finland / N.N. Ilysheva, E.V. Baldesku // National interests: priorities and security. – 2012. – № 29. – P. 54-59.

5. Leutin V.P. Functional brain asymmetry and incomplete adaptation / V.P. Leutin, E.I. Nikolayeva, E.V. Fomina // Guidance on functional hemispheric asymmetry / ed. V.F. Fokin, I.N. Bogolepova, B. Gutnik, V.I. Kobrin, V.V. Shulgovskiy. – Moscow: Scientific world, 2009. – P. 429-457.

6. Litovchenko O.G. Dynamics of psychophysiological indicators of first-year students of pedagogical University of Middle Ob / O.G. Litovchenko, V.S. Solovyev, A.F. Taltygina // Human ecology. – 2010. – № 11. – P. 52-55.

7. Loskutova T.D. Evaluation of the functional state of the human Central nervous system by the parameters of a simple motor reaction / T.D. Loskutova // Physiology. Journ. USSR. – 1975. – Vol. 61, № 1. – S. 3-12.

8. Moroz M.P. Express diagnostics of working capacity and functional state of a person: methodical guidance /M.P. Moroz.–Saint-Petersburg.: Imaton, 2007.– 40p.
9. Ragozin O.N. Dynamics of psycho-emotional components of the personality of the residents of the North in altered functional activity of the pineal gland in the conditions of short light day / O.N. Ragozin, M.V. Bochkarev, T.V. Smetanenko // Psychopharmacology and biological narcology. – 2008. – Vol. 8, № 1-2-2. – P. 2376.
10. Sevostianova E.V. Gender differences in resistance to natural factors of young Siberian residents depending on the type of functional interhemispheric asymmetry / E.V. Sevostianova, V.I. Khasnulin // Human ecology. – 2011. – № 1. – P. 14-18.
11. Shastun S.A. Seasonal rhythms and quality of life of students from different climatic and geographical regions / S.A. Shastun, M.L. Blagonravov, O.A. Reynbakh, N.V. Zakariadze, A.M. Amayeva // Bulletin of the peoples ' friendship University of Russia. Series: Medicine. – 2012. – № S7. – P. 228-230.
12. Horne J.A. Self-Assessment Questionnaire to Determine Morningness-Eveningness in Human Circadian Rhythms / J.A. Horne, O. Ostberg // International J. of Chronobiology. – London, England: Gordon and Breach Science Publishers Ltd. – 1976. – V. 4, № 2. – P. 97-110.

Сведения об авторах. **Елена Юрьевна Шаламова** - профессор кафедры нормальной и патологической физиологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, канд. биол. наук, доцент, e-mail: selenzik@mail.ru; **Олег Николаевич Рагозин** - профессор кафедры госпитальной терапии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск, д-р мед. наук, профессор, e-mail: oragozin@mail.ru; **Иван Васильевич Радыш** - первый зам. декана медицинского факультета медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, д-р мед. наук, профессор, академик РЭА, e-mail: iradysh@mail.ru

УДК 612.4

ОСОБЕННОСТИ РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГОДОВОЙ ДИНАМИКИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Е.С. Шилкина¹, Т.А. Замощина^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства», Россия, 636000, Томская область, Северск, ул. Мира 4,

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; e-mail: exper@med.tomsk.ru

Ключевые слова: тетрахлорметан, печень, сезонные и годовые ритмы, крысы.

Аннотация. Целью настоящего исследования явилось изучение ритмической организации годовой динамики функционального состояния печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите на поздних сроках интоксикации.

Результаты исследований. Изучение функционального состояния печени крыс на 44 сутки после последней инъекции тетрахлорметана в сравнении с 4 сутками, когда развивался активный экспериментальный гепатит, свидетельствовало о формировании спонтанного восстановительного процесса в печени, протекающего с разной скоростью для разных функций. В первую очередь восстанавливались среднегодовые количественные показатели и акрофазы доминирующих годовых гармоник содержания в крови малонового диальдегида, тимола, общего билирубина, и только затем – аминотрансфераз.

FEATURES OF THE RHYTHM ORGANIZATION ANNUAL DYNAMICS OF RESTORATIVE PROCESSES IN THE LIVER OF THE RATS IN A REMOTE PERIOD AFTER INTOXICATION TETRACHLORMETHANE

E.S. Shilkina¹, T.A. Zamoschina^{1,2}

Federal State Budgetary Institution «Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency», Russia, Tomsk Region, Seversk¹

State budget educational institution of higher professional education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation²

Key words: carbon tetrachloride, liver, seasonal and annual rhythms, rats.

Annotation. The purpose of this study was to investigate the rhythmic organization of the annual dynamics of the functional state of rat liver with experimental toxic hepatitis in a late period of intoxication.

Results of investigations. The study of the functional state of rat liver on the 44th day after the last injection of carbon tetrachloride in comparison with one on the 4th day, when active experimental hepatitis developed, indicated the formation of a spontaneous restorative process in the liver, which proceeds at different rates for different functions. First of all, the average annual quantitative indicators and acrophases of the dominant annual harmonics of the blood level s of malondialdehyde, thymol and total bilirubin, and only then - aminotransferases were restored.

Введение. В настоящее время большую актуальность приобретают вопросы оптимизации персонафицированной терапии. В ряде работ показана возможность достижения этой цели при грамотном использовании знаний о биологических ритмах [3, 19, 20]. Основные публикации по этой проблеме посвящены возможности учета при терапевтических вмешательствах суточного ритма той или иной физиологической системы в норме и при её патологии [5, 8, 23]. Однако в большинстве случаев патологические процессы протекают хронически, развиваются динамически на протяжении нескольких лет и создают не только патологические суточные ритмы, но и годовые. Известны единичные исследования, посвященные изучению влияния фазы годового ритма печеночных функций, как на течение самого патологического процесса в органе, так и эффективность восстановительного периода и терапевтических воздействий [12, 13].

В наших исследованиях [21] изучена ритмическая организация годовой динамики функционального состояния печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите на ранних сроках интоксикации. В настоящем исследовании представлены результаты, посвященные изучению хронобиологических закономерностей печеночных функций в

восстановительном периоде в отдаленные сроки после интоксикации тетрахлорметаном.

Методы и организация исследования. Исследования проводились в течение трех лет на 172 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 250-300 г. На каждый сезон каждого года использовалась отдельная популяция животных из питомника «Рассвет» (г. Томск). Экспериментальные животные были произвольно распределены на две группы: контрольные и получавшие тетрахлорметан. Обе группы находились в условиях вивария на стандартном рационе и режиме кормления; их содержание осуществлялось согласно соответствующим регламентам [16]. Исследования проводили в одно время суток (с 9 до 10 часов) после предварительной адаптации в течение месяца к условиям местного вивария. Эксперименты не проводили в дни с резкими погодными колебаниями.

Для оценки функционального состояния печени со сниженными компенсаторными возможностями у животных формировали модель токсического гепатита. Токсический гепатит вызывали трехкратным (с интервалом в 4 суток) подкожным введением 50 % масляного раствора тетрахлорметана (CCl_4) из расчета 0,45 мл раствора на 100 г массы тела животного [6].

Исследования проводились зимой (январь-февраль), летом (июнь-июль), весной (март-апрель) и осенью (октябрь-ноябрь) на 44 день после последнего введения CCl_4 . При этом использовали по 6 контрольных животных и по 8 животных с моделью CCl_4 -гепатита.

Функциональное состояние печени крыс оценивали, определяя в сыворотке крови активность аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансфераз (АсАТ), уровень общих липидов (ОЛ), общего билирубина (ОБ), малонового диальдегида (МДА) и тимоловую пробу (ТП) общепринятыми методами с использованием стандартных наборов Biotest «Lachema» (Чехия) [9]. Измерения производили на фотометре КФК 3 УХЛ 4.2 (Россия). Забор крови осуществляли путем декапитации животных под слабым эфирным наркозом (приказ Министерства здравоохранения № 755, приложение № 4 от 12.08.1977 г.) согласно рекомендациям [16]. Анализировалась свежая сыворотка крови (в день ее получения). Статистическую обработку первичных хронограмм исследованных показателей осуществляли с помощью программы «косинор-анализ» [7], а также дополнительно [10].

Результаты исследований и их обсуждение. У интактных животных спектральный анализ годовой динамики АсАТ продемонстрировал

доминирующий 12 мес. ритм, а субдоминантные гармоники – 6 и 3 мес. (таблица 1). Косинор-анализ показал достоверность выявленных ритмов, при этом их акрофазы приходились на конец декабря – январь месяцы.

Таблица 1

Ритмическая организация годовой динамики показателей функционального состояния печени интактных крыс

Показатели	Период (в месяцах) ($p < 0,05$)	Мезор (в единицах показателя)	Амплитуда (в единицах показателя) среднее (минимум ÷ максимум)	Акрофаза (в месяцах) среднее (минимум ÷ максимум)
Аспаратами- нотрансфераза (мкКат/л)	12	0,60±0,01	0,12 (0,08 ÷ 0,16)	0,4 (0,1 ÷ 1,3)
	6	0,60±0,01	0,07 (0,05 ÷ 0,09)	1,1 (0,3 ÷ 1,4)
	3	0,60±0,01	0,05 (0,03 ÷ 0,07)	0,4 (0,2 ÷ 1,0)
Аланинами- нотрансфераза (мкКат/л)	12	0,51±0,02	0,13 (0,10 ÷ 0,16)	0,3 (0,1 ÷ 1,1)
	9	0,49±0,02	0,06 (0,02 ÷ 0,10)	0,6 (0,1 ÷ 2,4)
	6	0,51±0,02	0,06 (0,04 ÷ 0,08)	2,1 (1,5 ÷ 2,3)
Общий билирубин (мкМоль/л)	11	4,87±0,48	0,95 (0,34 ÷ 1,56)	5,5 (4,0 ÷ 6,6)
Малоновый диальдегид (мкМоль/л)	11	4,58±0,11	0,49 (0,15 ÷ 0,83)	7,4 (6,3 ÷ 10,5)
	6	5,25±0,11	0,71 (0,48 ÷ 0,95)	5,2 (4,1 ÷ 5,5)
	3	5,25±0,11	0,63 (0,22 ÷ 1,04)	0,5 (0,2 ÷ 1,2)
Общие липиды (г/л)	12	1,93±0,06	0,19 (0,03 ÷ 0,36)	4,6 (2,5 ÷ 6,1)
Тимоловая проба (у.е.)	12	0,83±0,09	0,06 (0,01 ÷ 0,11)	5,2 (2,1 ÷ 7,4)
	6	0,85±0,10	0,17 (0,03 ÷ 0,32)	2,3 (2,1 ÷ 3,2)

Аналогичный анализ, проведенный с трехгодовой динамикой АлАТ, выявил 6, 9, 12 мес. ритмы, при этом наиболее выраженными гармониками оказались 9 и 12 мес. Акрофазы выявленных ритмов приходились также на конец декабря – январь месяцы. Таким образом, ритмическая организация годовых динамик обоих ферментов была синхронизирована между собой по 6 и 12 мес. ритмам.

Ритмическая организация годовой динамики ОБ у интактных крыс характеризовалась наличием в спектре 11 мес. ритма с акрофазой, приходящейся на май месяц (таблица 1).

Годовая динамика содержания МДА в крови интактных животных описывалась наличием равнозначных 3, 6, 11 мес. составляющих в спектре ритмов. Акрофаза окологодовой гармоники (11 мес.) приходилась на летне-осенние месяцы.

Спектральный анализ годовой динамики содержания липидов в крови интактных животных показал наличие в спектре ритмов выраженной 12 мес. гармонике с акрофазой в середине апреля.

Ритмическая организация годовой динамики тимоловой пробы у интактных крыс характеризовалась присутствием в спектре 6 и 12 мес. ритмов с явным доминированием 6 мес. гармонике. Акрофаза годового ритма тимоловой пробы определялась в мае месяце (таблица 1).

Таким образом, у интактных животных в спектрах ритмов годовой динамики большинства исследуемых показателей доминировали годовые (12 мес.) ритмы и определялись субдоминантными кратные 3, 6 и 9 мес. гармонике. Исключение составляли годовые динамики МДА и ОБ, в спектрах которых вместо 12 мес. определялись окологодовые (11 мес.) ритмы. В целом, акрофазы одноименных ритмов разных функциональных показателей печени были мало синхронизированы между собой, приходились на разное время года и распределялись в длинном промежутке между декабрем и октябрём месяцами. Из этого следует, что максимумы каждой функции печени приурочены к определенному временному периоду на годовой шкале и разобщены между собой. Так, судя по нашим данным, оксидативный стресс в организме интактных крыс, оцениваемый по уровню МДА, наиболее выражен летом и ранней осенью. Накопление свободных радикалов в организме сопровождается повреждением клеток, поэтому за летне-осенней акрофазой годового ритма МДА следует декабрьская акрофаза одноименных ритмов аминотрансфераз, отражающих целостность мембран клеток, в том числе гепатоцитов. Вслед за этим начинает ослабевать билирубин-связывающая способность печени, которая достигает своей минимальной интенсивности в апреле-мае. Именно на этот период приходится максимум синтетической активности печени в отношении липидов крови.

Полученные нами результаты на интактных животных достаточно хорошо согласуются с другими исследованиями [11, 15, 16, 17], выполненными на других популяциях крыс, в других регионах и в другие годы и, очевидно, отражают общие закономерности ритмической организации печеночных функций у интактных лабораторных крыс.

Ранее в нашей работе показано [21], что в условиях токсической нагрузки в виде тетрахлорметана, на 4 сутки после последней дозы гепатотропного яда на фоне повышения всех исследуемых среднегодовых показателей, за исключением ОЛ, в ритмической их организации наблюдали

мощную внутреннюю синхронизацию по периоду и акрофазе. Как известно, чрезмерная синхронизация процессов в биологических системах, также как и десинхронизация свидетельствуют о неблагополучии в системе [1, 4, 18, 19, 22]. Спектры ритмов исследуемых показателей были обеднены гармониками, в них доминировали, в основном, годовые периодичности, другие составляющие были менее выражены, что указывает на ослабление адаптивных возможностей печеночных функций [4, 18]. Исключение представляли только аминотрансферазы, ритмы которых были десинхронизированы между собой и по периоду и по акрофазам. Максимумы годовых динамик показателей оксидативного стресса, клеточной деструкции, синтетических процессов печени сосредотачивались на осеннем периоде года. В целом, наблюдаемая картина в ритмической структуре функционального состояния печени на 4 сутки после последней инъекции гепатотропного яда свидетельствовала о развитии мощного патологического процесса в органе и выраженном напряжении адаптивно-компенсаторных его возможностей [1, 2, 15, 18]. Изучение нами морфологии печени в этот срок экспериментального гепатита полностью подтвердило полученные результаты. Именно осенью повреждающее действие яда на морфологию печени оказалось самым выраженным, а весной – наиболее щадящим [13].

Изучение функционального состояния печени крыс на 44 сутки после последней инъекции тетрахлорметана свидетельствовало о формировании спонтанного восстановительного процесса в печени, протекающего с разной скоростью для разных функций (таблица 2).

Таблица 2 - Ритмическая организация годовой динамики показателей функционального состояния печени крыс на 44 сутки после последней инъекции тетрахлорметана

Показатели	Период (в месяцах) (p<0,05)	Уровень (в единицах показателя)	Амплитуда (в единицах показателя) среднее (минимум ÷ максимум)	Акрофаза (в месяцах) среднее (минимум ÷ максимум)
АсАТ (мкКат/л)	18	0,7±0,01	0,13 (0,09 ÷ 0,16)	0.38 (0.34 ÷ 2.05)
	12	0,7±0,01	0,16 (0,14 ÷ 0,18)	0.24 (0.01 ÷ 1.02)
	9	0,7±0,01	0,08 (0,03 ÷ 0,12)	8.20 (6.13 ÷ 0.05)
	7	0,7±0,01	0,14 (0,09 ÷ 0,18)	1.23 (0.59 ÷ 1.53)
АлАТ (мкКат/л)	8	0,6±0,01	0,11 (0,06 ÷ 0,15)	7.59 (7.07 ÷ 7.58)
	12	0,6±0,01	0,13 (0,06 ÷ 0,19)	0.15 (11.04 ÷ 1.09)
ОБ (мкМоль/л)	12	5,8±0,19	1,42 (0,80 ÷ 2,05)	6.48 (5.08 ÷ 8.02)
	9	5,8±0,19	1,86 (1,06 ÷ 2,57)	6.46 (6.07 ÷ 8.02)
	7	5,8±0,19	1,83 (0,39 ÷ 3,28)	5.44 (5.22 ÷ 6.46)
МДА (мкМоль/л)	24	4,8±0,15	0,69 (0,31 ÷ 1,06)	14.16 (10.40 ÷ 19.50)
	12	4,8±0,15	0,97 (0,10 ÷ 1,84)	9.04 (6.07 ÷ 9.48)
	8	4,8±0,15	1,44 (0,49 ÷ 2,40)	0.32 (7.30 ÷ 0.57)
ОЛ (г/л)	24	1,8±0,04	0,30 (0,05 ÷ 0,54)	18.56 (13.05 ÷ 20.48)
	12	1,8±0,04	0,59 (0,36 ÷ 0,82)	6.34 (5.46 ÷ 7.14)
	10	1,8±0,03	0,54 (0,33 ÷ 0,76)	7.52 (6.35 ÷ 8.41)
	8	1,8±0,04	0,25 (0,07 ÷ 0,43)	0.53 (6.56 ÷ 1.59)
ТП (у.е.)	24	1,8±0,04	0,33 (0,06 ÷ 0,60)	19.18 (14.58 ÷ 20.43)
	12	1,8±0,04	0,65 (0,44 ÷ 0,86)	6.31 (6.08 ÷ 6.47)
	8	1,8±0,04	0,29 (0,08 ÷ 0,50)	0.53 (6.49 ÷ 1.29)

Так, в этот срок среднегодовая активность трансаминаз существенно понизилась по сравнению с ранним сроком после интоксикации (p<0.05) [21], однако она была выше таковой в контроле (p<0.05) (таблица 2). В спектре ритмов АсАТ наблюдали 7, 9, 12, 18 мес. гармоник, причем акрофаза доминирующей годовой периодичности распределялась между декабрем и январем аналогично таковой у интактных животных. В спектре ритмов годовой динамики АлАТ в этот срок токсического гепатита отметили наличие только двух равнозначных статистически значимых периодичностей

- 8 и 12 мес. Акрофаза последней была размыта и распределялась между ноябрем и февралем с пиком, приходящимся на начало января, что приближало ее значения к наблюдаемой в контроле у аналогичного ритма. Таким образом, на 44 сутки экспериментального гепатита у крыс годовые (12 мес.) ритмы активности трансаминаз были синхронизированы друг с другом, акрофазы приближались к контрольным значениям.

Среднегодовое содержание ОЛ в крови у крыс на 44 сутки гепатита в сравнении с аналогичным показателем в интактной группе, было пониженным, но не достоверно ($p > 0,05$), а в структуре ритмической организации годовой динамики было выявлено 3 гармоники (8, 10, 24 мес.), не определяемые у интактных, и доминирующая 12 мес. составляющая. Акрофаза годового ритма распределялась между маем и июлем, то есть перемещалась на более ранние месяцы в сравнении с ранним сроком после интоксикации [21], но еще не достигала контрольных величин.

Среднегодовое значение тимоловой пробы существенно снижалось в сравнении с 4 сутками после введения тетрахлорметана ($p < 0,05$) [21], и приближалось к контрольным величинам. Годовая динамика этого показателя изменялась согласно 8, 12, 24 мес. гармоникам при явном преимуществе 12 мес. составляющей. Акрофаза 12 мес. ритма приходилась на июнь и перекрывалась с акрофазой аналогичного ритма в интактной группе животных.

Среднегодовое содержание МДА нормализовалось на 44 день гепатита, но выявлялись более длинные гармоники (8, 12, 24), нежели у контрольных животных (3, 5, 11) при явном доминировании 8 мес. ритма. Акрофаза менее выраженного 12 мес. ритма была размыта и располагалась между маем и сентябрем и совпадала с аналогичным показателем 11 мес. гармоники в контроле.

Ритмическая организация содержания ОБ в крови у крыс на 44 сутки экспериментального гепатита изменялась согласно 7, 9 и 12 мес. гармоникам с акрофазами, приходящимися на июнь-август месяцы при доминировании короткого 9 мес. ритма. При этом среднегодовые количества ОБ в крови животных приближались к контрольным величинам.

Таким образом, согласно хронобиологическому анализу, на 44 сутки экспериментального гепатита ритмическая организация годовой динамики функциональных показателей печени в разном объеме и с разной скоростью начинала восстанавливаться и приближалась к той структуре, которая наблюдалась в интактной группе: увеличивалось количество гармоник в

спектрах ритмов исследованных показателей, ослаблялась внутренняя синхронизация по периоду и акрофазе и нормализовались среднегодовые показатели. Следует подчеркнуть, что в первую очередь восстанавливались среднегодовые количественные показатели и акрофазы доминирующих годовых гармоник МДА, ТП, ОБ, и только затем – аминотрансфераз, т.е. ослабление окислительного стресса способствовало активации дезинтоксикационной функции печени и ослаблению цитолиза. В целом, это указывает на постепенное спонтанное восстановление адаптивно-компенсаторных возможностей органа, что отразилось, по нашим морфологическим данным, и на повышении в нем регенеративных процессов [13].

Литература

1. Агаджанян Н.А. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня / Н.А. Агаджанян, Д.Г. Губин // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 57-72.
2. Агаджанян Н.А. К вопросу о физиологических механизмах повышения резистентности организма / Н.А. Агаджанян, В.П. Галенко-Ярошевский, И.А. Варлашкина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Приложение 3. – С. 8-9.
3. Агаджанян Н.А. Хронофизиология, хронофармакология, хронотерапия. / Н.А. Агаджанян, В.И. Петров, И.В. Радыш, С.И. Краюшкин. Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 336 с.
4. Агулова Л.П. Резонанс и переходные процессы – возможные механизмы обострения хронических болезней (на примере гипертонических кризов) / Л.П. Агулова, В.Т. Сарычев, А.П. Ростов // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2007. – № 1. – С. 18-30.
5. Болсуновская Ю.Р. Результаты применения метода хронотерапии у больных с ишемической болезнью сердца в условиях стационара / Ю.Р. Болсуновская, Л.Б. Васькова, Р.М. Заславская // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 27-29.
6. Губинский Ю.А. Белоксинтезирующий аппарат печени и плаценты крыс при повреждении биомембран тетрахлорметаном и введении метиксантинов / Ю.А. Губинский, В.Е. Радзинский, П.Я. Смолько, Т.В. Корнюшина // Вопр. мед. химии. – 1984. – № 6. – С. 57-61.
7. Ерошенко В.М. Пакет прикладных программ косинор-анализ и методические указания по его использованию / В.М. Ерошенко, А.А.

Сорокин // Алгоритмы и программы. Информатизационный бюллетень ГФАП СССР.–1980. –№70. – 38 с.

8. Заславская Р.М. Хронотерапия как метод оптимизации терапии больных с сердечнососудистыми заболеваниями // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. – 2012. – № 20. – С. 27-28.

9. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник: в 2 т. М.: Интерпрессервис, 2003. – 463 с.

10. Корягина Ю.В. Разработка автоматизированных систем диагностики и анализа различных компонентов подготовленности спортсмена / Ю.В. Корягина, С.В. Нопин, В.А. Блинов, О.А. Блинов // Теория и практика физической культуры. 2015. - № 8. - С. 101-104.

11. Котельникова А.В. Состояние перекисного окисления липидов в разных органах и тканях белых крыс в зимний и летний периоды в условиях кадмиевой интоксикации / А.В. Котельникова, Н.Г. Соколова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.145, №9. – с.264-266.

12. Левицкий Е.Ф. Влияние переходных сезонов года на эффективность физиотерапевтической коррекции функционального состояния печени при токсическом гепатите в эксперименте / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Глушакова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2005. – № 2. – С. 17–19.

13. Левицкий Е.Ф. Изменения структурного состояния печени с моделью СС1₄-гепатита в разные фазы окологодного цикла / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Шилкина, Л.Р. Мустафина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 5. – С. 581-583.

14. Поддубная О.А. Хронобиологические особенности функционирования гепатобилиарной системы при хроническом холецистите с дисфункцией желчного пузыря / О.А. Поддубная, Е.Ф. Левицкий, Т.А. Замощина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 108, № 8. – С. 71–77.

15. Романов Ю.А. О взаимосвязи пространственных и временных изменений метаболических процессов печени / Ю.А. Романов, В.В. Маркина // Хронобиология и хрономедицина: тез. докл. 4-го симпоз. СССР и ГДР. Астрахань, 1988. – С. 14.

16. РФ ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартиформ, 2010. – 16 с.

17. Саратиков А.С. Желчеобразование и желчегонные средства. / А.С. Саратиков, Н.П. Скакун - Томск: Изд-во ТГУ, 1991. – 260 с.

18. Степанова С.И. Космическая биоритмология / С.И. Степанова, В.А. Галичий // Хронобиология и хрономедицина /под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: «Триада-Х», 2000. – С. 266-298.
19. Хетагурова Л.Г. Дизрегуляторная патология временной организации физиологических систем / Л.Г. Хетагурова, Ю.А. Романов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – с. 245-247.
20. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000. – 460 с.
21. Шилкина Е. С. Циркадные годовые ритмы функциональных показателей печени в условиях токсической нагрузки у крыс / Е.С. Шилкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т.131 (7). – с. 56-61.
22. Asher G. Poly(ADP-Ribose)polymerase1 participates in the phase entrainment of circadian clocks to feeding / G. Asher, H. Reinke, M. Altmeyer, M. Gutierrez-Arcelus, M. Hottiger, U.Schibler // Cell. 2010. – Vol. 142, September. – P. 943–953.
23. Watanabe Y. Toward a personalized chronotherapy of high blood pressure and a circadian overswing / Y. Watanabe, F. Halberg, K. Otsuka, G. Cornelissen // Clin. Exp. Hypertens. – 2013. – V. 35, №4. – P. 257-266.

References

1. Agajanyan A. Desynchronosis: mechanisms of development from molecular-genetic to organismic level / N.A. Agadzhanyan, D.G. Gubin // Success of the physiological sciences. - 2004. - Т. 35, No. 2. - P. 57-72.
2. Agadzhanyan N.A. To the question of physiological mechanisms of increasing the resistance of the organism / N.A. Aghajanyan, V.P. Galenko-Yaroshevsky, I.A. Varlashkin et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2007. - Appendix 3. - P. 8-9.
3. Agajanyan N. Chronophysiology, chronopharmacology, chronotherapy. / ON. Agadzhanyan, V.I. Petrov, I.V. Radysh, S.I. Krayushkin. Volgograd: Publishing house VolGU, 2005. - 336 p.
4. Agulova L.P. Resonance and transient processes - possible mechanisms of exacerbation of chronic diseases (using the example of hypertensive crises) / L.P. Agulova, V.T. Sarychev, A.P. Rostov // Bulletin of the Tomsk State University. Biology. - 2007. - No. 1. - P. 18-30.

5. Bolsunovskaya Yu.R. Results of the application of the chronotherapy method in patients with coronary heart disease in hospital settings / Yu.R. Bolsunov-skaya, L.B. Vaskova, R.M. Zaslavskaya // *Pharmacy*. - 2012. - № 4. - P. 27-29.
6. Gubinsky Yu.A. Beloksinteziruyuschy apparatus of the liver and placenta in rats with damage to biomembranes by tetrachloromethane and the introduction of methixantins / Yu.A. Gubinsky, V.E. Radzinsky, P.Ya. Smolko, T.V. Korniyushin // *Vopr. honey. hi-mii*. - 1984. - No. 6. - P. 57-61.
7. Eroshenko V.M. Package of applied programs cosine analysis and methodical instructions for its use. Eroshenko, A.A. Sorokin // *Algorithms and programs. Informational Bulletin of GFAP USSR*.-1980. -№70. - 38 seconds.
8. Zaslavskaya R.M. Chronotherapy as a method for optimizing the therapy of patients with cardiovascular diseases // *Railway medicine and professional biorhythmology*. - 2012. - No. 20. - P. 27-28.
9. Kamyshnikov VS *Clinical and biochemical laboratory diagnostics: reference book: in 2 volumes*. Moscow: Interpresservis, 2003. - 463 p.
10. Koryagina Yu.V. Development of automated systems for diagnosis and analysis of various components of athlete preparedness / Yu.V. Koryagina, S.V. Nopin, V.A. Blinov, OA Blinov // *Theory and practice of physical culture*. 2015. - No. 8. - P. 101-104.
11. Kotelnikova A.V. State of lipid peroxidation in different organs and tissues of white rats during winter and summer periods under conditions of cadmium intoxication / A.V. Kotelnikova, N.G. Sokolova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2008. - T.145, №9. - p.264-266.
12. Levitsky, E.F. The effect of transitional seasons on the effectiveness of physiotherapeutic correction of the functional state of the liver in toxic hepatitis in an experiment / E.F. Levitsky, E.S. Glushakova // *Questions ku-rortologii, fizioterapii and therapeutic physical training*. - 2005. - No. 2. - P. 17-19.
13. Levitsky, E.F. Changes in the structural state of the liver with the model of CCl₄-hepatitis in different phases of the okologogodovogo cycle / EF. Levitsky, E.S. Shilkina, L.R. Mustafina // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2010. - T. 149, No. 5. - P. 581-583.
14. Poddubnaya OA Chronobiological features of the functioning of the hepatabiliary system in chronic cholecystitis with gallbladder dysfunction / O.A. Poddubnaya, E.F. Levitsky, T.A. Zamoschina // *Experimental and clinical gastroenterology*. - 2014. - P. 108, No. 8. - P. 71-77.
15. Romanov Yu.A. On the relationship between spatial and temporal changes in liver metabolic processes / Yu.A. Romanov, V.V. Markina // *Chronobiology and*

chronomedicine: theses. doc. 4 th symposium. The USSR and the GDR. Astrakhan, 1988. - P. 14.

16. RF GOST R-53434-2009 Principles of good laboratory practice. Moscow: Standartinform, 2010. - 16 p.

17. Saratikov A.S. Bile formation and cholagogue. / A.S. Sarati-kov, N.P. Skakun - Tomsk: Izd-vo TSU, 1991. - 260 p.

18. Stepanova S.I. Cosmic Biorhythmology / S.I. Stepanova, V.A. Gali-chiy // Chronobiology and chronomedicine / ed. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. M. : "Triada-X", 2000. - P. 266-298.

19. Khetagurova L.G. Disregulatory pathology of temporary organization of physiological systems / L.G. Khetagurov, Yu.A. Romanov // Russian Physiological Magazine named after. THEM. Sechenov. - 2004. - T. 90, No. 8. - p. 245-247.

20. Chronobiology and chronomedicine / ed. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. M. : Triada-X, 2000. - 460 p.

21. Shilkina, ES Circadian annual rhythms of functional parameters of the liver under conditions of toxic load in rats / E.S. Shilkina // Experimental and clinical gastroenterology. - 2016. - T.131 (7). - from. 56-61.

22. Asher G. Poly (ADP-Ribose) polymerase1 participates in the phase entrainment of the circadian clocks to feeding / G. Asher, H. Reinke, M. Altmeyer, M. Gutierrez-Arcelus, M. Hottiger, U. Scibler // Cell. 2010. - Vol. 142, September. - P. 943-953.

23. Watanabe Y. Toward a personalized chronotherapy of high blood pressure and a circadian overswing / Y. Watanabe, F. Halberg, K. Otsuka, G. Cornelissen // Clin. Exp. Hypertens. - 2013. - V. 35, №4. - P. 257-266.

Сведения об авторах. **Татьяна Алексеевна Замощина** – профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Сибирского государственного медицинского университета, старший научный сотрудник Филиала Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», профессор, доктор биологических наук.



**СКФНКЦ
ФМБА России**

Северо-Кавказский федеральный
научно-клинический центр



Контакты

Тел.: 8 (906) 471-14-05
Тел./факс: 8 (87934) 63-150
e-mail: nauka@skfmba.ru

Адрес: Россия, Ставропольский край,
г.Ессентуки, ул.Советская, д. 24
Почтовый индекс: 357600

www.svbskfmba.ru

T.2 (3) 2018