

ПРИОРИТЕТНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ОБРАЗОВАНИЕ»

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

С.М. ЧИБИСОВ, М.Л. БЛАГОНРАВОВ, В.А. ФРОЛОВ

**ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ
В ПАТОФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА
И ХРОНОКАРДИОЛОГИИ**

Учебное пособие

Москва

2008

**«Создание комплекса инновационных образовательных программ
и формирование инновационной образовательной среды, позволяющих
эффективно реализовывать государственные интересы РФ
через систему экспорта образовательных услуг»**

Экспертное заключение:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ *С.И. Рапопорт*,
доктор биологических наук, профессор *С.Г. Мамонтов*

Чибисов С.М., Благонравов М.Л., Фролов В.А.

Телеметрическое мониторирование в патофизиологии сердца и хронокардиологии: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 156 с.: ил.

В учебном пособии изложены современные представления о хронобиологии и хрономедицине, описаны инновационные методики, внедряемые в исследования биоритмов сердечно-сосудистой системы человека и животных, и влияния на нее гелиогеомагнитных факторов. Центральное место в книге отводится телеметрическим методам, позволяющим за счет их невысокой инвазивности выполнять длительное мониторирование важнейших параметров деятельности сердца и сосудов. Учебное пособие предназначено для слушателей курса дополнительного профессионального образования, специализирующихся в области хронобиологии и хрономедицины.

Учебное пособие выполнено в рамках инновационной образовательной программы Российского университета дружбы народов, направление «Комплекс экспортноориентированных инновационных образовательных программ по приоритетным направлениям науки и технологий», и входит в состав учебно-методического комплекса, включающего описание курса, программу и электронный учебник.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	10
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	13
ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСАХ	14
ГЛАВА 3. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ	31
ГЛАВА 4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ХРОНОБИОЛОГИИ И ХРОНОКАРДИОЛОГИИ	33
4.1. МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ	35
4.1.1. Телеметрическое мониторирование	36
4.1.2. Суточное мониторирование АД и ЧСС для определения функционального состояния организма	50
4.1.3. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру	60
4.2. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
4.2.1. Капиллярный электрофорез	65
4.3. РЕЗЮМЕ	73
ГЛАВА 5. СПЕКТР БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ	75
5.1. Виды биологических ритмов	75
ГЛАВА 6. РЕГУЛЯЦИЯ БИОРИТМОВ	82
6.1. Внутренняя регуляция биоритмов	82
6.2. Внешняя регуляция биоритмов	84
ГЛАВА 7. АНАТОМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ	87
7.1. Экзогенные ритмы	87
7.2. Экзоэндогенные ритмы	89
7.3. Эндогенные ритмы	90
ГЛАВА 8. ХРОНОПАТОЛОГИЯ	91
8.1. Десинхронозы	91
ГЛАВА 9. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДЕСИНХРОНОЗОВ	94
9.1. ЖЕТ LAG синдром – рассогласование между суточными стереотипами организма и реальным временем, возникающее при трансмеридиональных перелетах	94

9.2. ДЛИТЕЛЬНОЕ РАССОГЛАСОВАНИЕ РИТМА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ	98
9.3. ДЕЙСТВИЕ НА ХРОНОСТРУКТУРУ БИОРИТМОВ СТРЕСС-ФАКТОРОВ	104
9.4. ДЕСИНХРОНОЗЫ ВО ВРЕМЯ ОРБИТАЛЬНЫХ И МЕЖПЛАНЕТНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ ..	106
9.5. ДЕСИНХРОНОЗ, СВЯЗАННЫЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНЫМИ ПРИРОДНЫМИ УСЛОВИЯМИ.....	109
ГЛАВА 10. ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ БИОРИТМОЛОГИИ	111
10.1. БИОРИТМОЛОГИЯ И СПОРТ	111
10.2. БИОРИТМОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА.....	113
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	131
ОПИСАНИЕ КУРСА И ПРОГРАММА	133



Само существование Времени как такового должно быть связано с какими-то особыми свойствами физического Мира, в частности с возможным существованием *материального носителя Времени* (временной субстанции).

Козырев Н.А. Избранные труды. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1991

ПРЕДИСЛОВИЕ

Хронобиология является одной из самых древних, и в то же время одной из самых молодых наук. Указания на периодичность окружающего человека мира имеются в трудах Гиппократ и Аристотеля, а Андростен – один из сопровождавших Александра Македонского в его походах учёный – отметил суточную динамику движения листьев растений. Это был первый зарегистрированный факт наличия у живых организмов биоритмов (325 год до н.э.). В дальнейшем эти вопросы поднимались в работах Санкториуса, де Кортера, Деви, Лавуазье, Х. Гуфелянда, Г.А.Фёдорова, Н.Я.Пэрна и многих других естествоиспытателей, философов и врачей.

Однако бурное развитие хронобиологии началось в конце пятидесятих годов XX века, и в настоящее время эта наука занимает достойное место в естествознании и медицине. Большой вклад в развитие науки о биоритмах внесли такие учёные, как Ф. Халберг, Й. Ашофф Ж. Корнелиссен, К. Гехт, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, С.Э. Шноль, В.П. Казначеев, В.А. Матюхин, Д.Г. Губин, Н.А. Агаджанян, Ю.А. Романов, С.М. Чибисов, К. Отсука, И. Ватанабе, О. Шварцкопфф, Б.М. Владимирский, Р.М. Заславская, Ж. Катинас, А.Г. Гамбурцев, Р.М. Баевский и многие другие.

Кафедра общей патологии и патологической физиологии Российского университета дружбы народов уже почти полвека занимается проблемами биоритмов в норме и патологии, начиная с клеточного и молекулярного уровней (В.А.Фролов, С.М.Чибисов и др.) и кончая изучением хроноструктуры организма, а также её нарушений (десинхронозов).

На протяжении более двух десятилетий медицинский факультет РУДН поддерживает постоянные научные контакты с Центром хронобиологии Университета Миннесоты (США), который возглавляет Франц Халберг. За это время проведены совместные научные исследования в области хронобиологии и хрономедицины, по результатам которых опубликованы совместные работы в России, США, Японии и др. странах.

Десинхронозы, как основа возникновения заболеваний, и механизмы их развития изучаются достаточно широко. Однако не только нарушения биоритмов организма, но и особенности его нормальной (физиологической) хроноструктуры могут стать тем исходным фоном, на котором при воздействии чрезвычайного раздражителя может развиваться патологический процесс.

На кафедре были получены следующие факты:

1. При электронной микроскопии проб, взятых из левого и правого желудочков сердца у более чем четырёхсот кроликов, было установлено, что в миокарде обоих желудочков наблюдаются чёткие сезонные различия.

Так, например, кардиомиоциты обоих желудочков зимой, и особенно весной, находятся в состоянии физиологической гиперфункции, что на ультраструктурном уровне находит следующее выражение: митохондрии набухшие, с просветлённым матриксом и множеством крист, разделённых на три и более фрагментов; в миокарде большое количество лизосом, которые нередко контактируют с митохондриями, причём в местах этого контакта происходит разрушение наружных митохондриальных мембран; отмечается выраженный внутри- и внеклеточный отёк.

Летом миокард «спокоен»: явления отёка отсутствуют, митохондрии небольшие по величине с плотным матриксом и большим количеством не подвергшихся деструкции «плотно упакованных» крист. Осень является «переходным периодом» между летом и зимой.

Исследование сократительной функции миокарда показало, что зимой и весной она значительно и достоверно превышает контрактильную активность сердца летом, причём эти различия значительно выходят за пределы колебания

функциональных показателей сердечной мышце при многих патологических процессах (даже при таком тяжёлом состоянии, как дифтерийная интоксикация).

Можно предположить, что воздействие на сердце чрезвычайного раздражителя, например, в весенний период, когда сердце работает на верхней границе физиологической нормы, скорее вызовет патологический процесс, чем летом, когда миокард «спокоен» и обладает большим объёмом функциональных резервов.

2. Исследования, проведенные нами совместно с коллегами из Института патологии Гайдельбергского университета (Германия), показали чёткое различие в сезонно-суточной динамике суммарного количества капилляров в миокарде левого и правого желудочков сердца. Так, в левом желудочке в 12 и 18 часов эти показатели на протяжении года полностью конкордантны, в то время как в правом – дискордантны. Это различие, несомненно, диктуется закономерностями функционирования такой многокомпонентной системы, как сердце. Однако наличие таких «ножниц» в весенний период может привести к глубоким нарушениям кровоснабжения миокарда, например, при спазме коронарных сосудов или возникновении в сердце очаговых ишемических изменений.

3. В работе докторанта кафедры патологической физиологии РУДН Э.С. Матыева было показано, что такой важный для характеристики энергетического состояния миокарда показатель, как коэффициент энергетической эффективности митохондрий у кроликов – аборигенов Москвы и Бишкека (разные часовые пояса и разное расположение этих точек над уровнем моря), имеет зеркальную сезонную динамику, что, несомненно, может сыграть важную роль в развитии заболеваний сердца при миграции объектов из одного географического места в другое.

4. В том же исследовании были установлены выраженные хронофармакологические различия во влиянии на сердечно-сосудистую систему у гипертензивных животных кальций-блокатора нифедипина. В частности, отмечено, что в зимний период в вечернее время этот препарат не только не обладает гипо-

тензивным действием, но даже вызывает определённое повышение артериального давления. В этот же период нифедипин оказывает выраженное угнетающее влияние на сократительную функцию сердечной мышцы.

Приведённые примеры свидетельствуют о том, что даже нормальные особенности хроноструктуры организма при определённых условиях могут стать основой развития патологических процессов.

Сегодня в хронобиологии совершенствуются математические методы обработки данных и использования в этих целях современных компьютерных систем.

Ф. Халбергом вводится новая составляющая хронобиологии – хрономика, основу которой составляет картирование временных структур, позволяющая при непрерывном мониторинге параметра, например, артериального давления, заранее, с более высокой вероятностью, по сравнению с хронобиологией, прогнозировать потенциально опасные для жизни состояния.

Быстро развивающиеся компьютерные технологии позволяют производить непрерывное автоматическое наблюдение АД и ЧСС с статистической интерпретацией. Конечные точки ритмов должны представлять собой объективный цифровой статистический аспект физиологических переменных при диагностике, при определении времени лечения и проверке его результатов.

Подобным же образом степень изменений объективно измеряется как амплитуда колебания, что в случае избыточных колебаний является сигналом явного риска возможных осложнений со стороны сердца. Чрезмерное колебание АД, один из ряда критериев вариабельности, особенно в случае, если оно остаётся в пределах допустимых значений, было бы не замечено ни при единичных традиционных измерениях при локальном обследовании, ни в случае (ошибочного) золотого стандарта 24-часового профиля с хронобиологической интерпретацией.

Хронометраж приносит наиболее ценные результаты и является доступным для непосредственного использования в области нарушений АД.

Введение нового курса телеметрического мониторинга сердца позволит по-новому взглянуть на механизмы работы сердца в норме и при патологии, а также внесет весомый вклад в развитие клинической хронокардиологии и хронофармакологии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Интерпретация научных исследований, проводимых на животных, имеет конкретное прикладное значение для медицины и здравоохранения. Изучение механизмов действия фармакологических препаратов в различные фазы биологических ритмов организма позволят внести значительные коррективы при лечении больных.

Декан медицинского факультета РУДН,
Заслуженный деятель науки РФ,
профессор

В.А.Фролов

ВВЕДЕНИЕ

Время — фундаментальное измерение нашего бытия. Веками оно пленяло воображение художников, философов и ученых. Включение времени в концептуальную схему галилеевой физики ознаменовало рождение новой науки.

Пригожин И., Стенгерс И. Время, хаос, квант. М., 1994

В настоящее время общепризнано, что ритмичность биологических процессов является фундаментальным свойством живой материи и составляет сущность организации жизни.

В последние десятилетия получили бурное развитие хронобиология и хрономедицина - науки о временных закономерностях функционирования организма – биологических ритмах и временных трендах, их зависимости от состояния биологической системы, о физиологических механизмах, лежащих в их основе. Эти науки изучают также внешние синхронизаторы (или времядатчики) биологических ритмов, их основные свойства и взаимосвязи с организмами.

Биологические объекты, включая человеческий организм, представляют собой сложные открытые нелинейные системы, которые критически зависят от изменяющихся условий среды обитания и могут реагировать макроскопически на микроскопические флуктуации воздействующих факторов. Чтобы выжить и приспособиться к изменениям внешних факторов (температура, климат, естественные электромагнитные поля, доступность пищи и т.д.), биологические системы должны были проявлять значительную степень случайности в своем поведении, причем слабые внешние сигналы, уровень шума могли играть значительную роль в их самоорганизации.

Формирование биологических ритмов неразрывно связано с эволюционным процессом живых организмов, происходившим с самого начала зарождения и становления жизни в условиях одновременно развивающихся простран-

ственно-временных закономерностей среды обитания. Элементарные живые структуры могли быть жизнеспособными только при возникновении у них динамически устойчивой временной организации, способной адаптироваться к ритмическим изменениям внешней среды. Возникшая временная структура живого организма, имея широкий диапазон реакций, могла противостоять также и влиянию аperiodических изменений факторов внешней среды, которые, в свою очередь, способствовали поддержанию системы в активном состоянии.

Воздействия внешней среды являются главными стимуляторами биоритмов организма, играющими важнейшую роль в их формировании на ранних этапах онтогенеза и определяющими уровень их интенсивности в течение всей последующей жизни. Собственные эндогенные биоритмы организма – это фон, на котором разворачивается картина жизнедеятельности и который не обеспечивает последней, если она непрерывно не активизируется импульсами из окружающей среды. Последние, таким образом, являются теми силами, которые заводят биологические часы и определяют интенсивность их хода.

В развитии современной отечественной хронобиологии первенство принадлежит ученым, которые начали с лабораторных экспериментов и теории, а затем перешли к исследованиям в области хронокардиологии и хронофармакологии. В конце 60-х годов на кафедре патологической физиологии Университета дружбы народов под руководством профессора В.А.Фролова закладывался фундамент работ по экспериментальному изучению биологических ритмов сердца. В течение 40 лет идентичными методами регистрировались показатели сократительной силы сердца здоровых однотипных животных. Исследовались динамические временные ряды изменений этих показателей, прослеживалась картина их взаимосвязи с циклом солнечной активности, определялись параметры хроноструктуры разнопериодичных ритмов и их соотношения с факторами внешней среды.

Авторам удалось выявить ряд неизвестных ранее характеристик циркадианной ритмики сердечно-сосудистой системы, интересных с теоретической и практической точек зрения. Например, впервые убедительно продемонстриро-

вано наличие феномена изменчивости сократительной функции сердца на протяжении 11-летнего цикла солнечной активности, корреляций ритмов сердечно-сосудистых катастроф и ритмов солнечной и геомагнитной активности. Выявлены вариации амплитуды и времени акрофаз циркадианного ритма деятельности сердца с сезонами года, наличие типовой биоритмологической реакции сердца на воздействие различных внешних факторов, включая геомагнитную активность.

Мы признательны выдающимся специалистам в области хронобиологии и хрономедицины профессору С.И. Рапопорту, профессорам Миннесотского Университета Францу Халбергу и Жермен Корнелиссен (США) за неизменную поддержку работ, консультации и полезную критику.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

ВУП – величина утреннего подъема

ГБХ – "гипертония белого халата"

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИВ – индекс времени

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИНД – индекс нестабильности антигипертензивного действия

ИП – индекс площади

ИУЧ – индекс "неблагополучия" в утренние часы

КЭ – капиллярный электрофорез

СМАД – суточное мониторирование АД

СНС – степень ночного снижения

СПАД – суточный профиль АД

СУП – скорость утреннего подъема

ЭОП – электроосмотический поток

ГЛАВА 1

ИСТОРИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСАХ

«Эпифиз – "дирижер" эндокринной системы»
Вальтер Пьерпаоли

Пожалуй, вряд ли сегодня найдется в теле человека более загадочное образование, чем эпифиз. Эта железа внутренней секреции привлекала внимание исследователей с незапамятных времен. Древние индусские мистики называли эпифиз «третьим глазом» и верили, что именно в этой точке душа отделяется от тела. В античной медицине его считали «вместилищем души». Древние цивилизации Индии и Эллады эпифиз представляли органом ясновидения и психического равновесия. К началу XXI века накоплен некоторый экспериментальный материал, подтверждающий уникальную роль эпифиза в биорегуляции жизнедеятельности человека

Все мы слышали выражение “третий глаз”. Но далеко не все представляют себе, что третий глаз действительно существует. Вернее, у большинства организмов существовал. У древних рыб и ящеров на темени располагался настоящий глаз, функцией которого была регуляция важнейших ритмов деятельности организма: суточного и сезонного. Сейчас такой глаз (но гораздо хуже развитый) остался у миног и некоторых ящериц. Кроме обычной пары глаз, у амфибий имеется еще теменной орган, или эпифиз, иногда называемый третьим, или лобным, глазом. На голове некоторых лягушек в промежутке между верхними веками удастся разглядеть лобное пятно, напоминающее небольшую бородавку, слегка просвечивающую сквозь кожу. Это и есть эпифиз. Он закладывается

еще у головастика как крохотный пузырек, вырост промежуточного мозга. По мере развития пузырек делится на 2 части: верхнюю (лобный глаз), которая покидает черепную полость, сохраняя связь с мозгом посредством нервного пучка, состоящего из 20 - 85 волокон, и нижнюю, которая превращается в пинеальный орган (или шишковидную железу), остается в полости черепа и соединяется с мозгом более толстым пучком, насчитывающим до 250 нервных волокон.

В процессе эволюции у потомков ящеров - птиц и млекопитающих - этот орган “ушел” внутрь головного мозга и теперь он известен как эпифиз, или верхний мозговой придаток, шишковидное тело (*epiphysis cerebri, corpus pineale*) - эндокринный орган, расположенный между передними буграми четверохолмия над третьим мозговым желудочком (рис. 1). Из-за своеобразной формы его называли шишковидной, или пинеальной (от лат. *pinea* - шишка), железой. Он занимает совсем немного места - 7 мм x 5 мм x 4 мм и весит в у взрослого человека среднем около 0,15 г. Естественно, что, находясь внутри черепной коробки и в глубине мозга, эпифиз уже не может воспринимать свет непосредственно, но он сохранил достаточно тесную связь с двумя “нормальными” глазами. В свете современных открытий эпифиз можно рассматривать как орган, координирующий работу пинеальной системы, обеспечивающий комплексное взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем. Роль эпифиза в регуляции хода биологических часов заключается в поддержании гомеостаза организма и определяет стабильность нейрофизиологических процессов. Оказалось, что «третьим глазом» эпифиз назван отнюдь не случайно. Он содержит пигментные клетки, подобные тем, которые находятся у нас в глазах. И эти клетки, получая сигналы от глаз, реагируют на периоды света и темноты. Как только наступает ночь, эпифиз начинает вырабатывать особый гормон – мелатонин, который выделяется в кровь и оказывает многообразное действие на организм. Именно эпифиз решает, когда человек должен ложиться спать вечером и просыпаться утром, какие изменения должны произойти в организме при переменах времен года и на протяжении всей жизни – в периоды

физической и сексуальной активности в юном возрасте, а также в более зрелые годы.

В эпифизе образуется гормон мелатонин, чьими наиболее изученными функциями является регуляция пигментного обмена в организме и антигонадо-тропная активность. Не исключено, что в эпифизе могут синтезироваться и накапливаться и другие гормональные соединения. Несмотря на древнюю историю пристального интереса, функция этой железы изучена до сих пор недостаточно, но, очевидно то, что эпифиз у млекопитающих объединяет в себе функции фоторецепторного органа, биологических “часов” и эндокринной железы. Благодаря эпифизу организм снабжен очень чувствительной и гибкой системой, способной не только воспринимать изменения, возникающие в среде обитания (изменение фотопериода и других факторов), но и очень быстро информировать об этом организм, позволяя ему адаптироваться к новым условиям жизни.

Деятельности пинеальной железы отводилась важная мистическая роль - в древнеиндийских религиозно-философских источниках данный орган связывался с высшими центрами жизненной энергии (чакрами). Третьим глазом наделены многие божества восточных религий. В середине XVII века Декарт высказал мнение о том, что пинеальная железа представляет собой вместилище души, и пророчески предположил наличие функциональной связи между пинеальной железой и зрительной системой. Повышение интереса к исследованию эпифиза обусловлен, прежде всего, широким спектром биологической активности его основного гормона – мелатонина, участвующего в регуляции функций нервной, эндокринной и иммунной систем. Ведь только в середине 70-х годов появилась возможность обнаружения микроколичеств мелатонина в крови радиоиммунологическим методом, и было получено представление об изменениях концентрации мелатонина в течение дня и в течение жизненного цикла человека. Исследования показали, что мелатонин играет роль в регулировании биологического цикла сон-бодрствование. Образование и высвобождение эпифизом мелатонина происходит циклично, причем ночью его уровень повышен, а в течение дня – понижен. Некоторые исследования показали, что в норме начало

сна характеризуется быстрым возрастанием уровня мелатонина, который затем резко снижается до некоторого довольно высокого уровня и остается таковым до момента пробуждения. Оказалось, что ночью концентрация мелатонина в крови в пять-десять раз больше, чем днём. Он начинает усиленно выделяться с наступлением темноты – примерно в 8 часов вечера, достигает пика к двум-трём часам ночи, а затем его количество постепенно снижается и примерно с семи часов утра и до вечера остаётся очень низким. Одной из важнейших функций эпифиза является выработка довольно простого по химическому строению вещества – гормона мелатонина. Это основной (но не единственный) продукт функционирования эпифиза.

В зависимости от количества света, попадающего в глаза, и его спектрального состава, клетки эпифиза выделяют различное количество мелатонина, который тут же попадает в кровь. Практически во всех органах и тканях организма существуют мелатонинчувствительные рецепторы - белковые молекулы, способные “вылавливать” из крови мелатонин и связываться с ним. А образовавшиеся комплексы изменяют образ жизнедеятельности клетки, иногда очень существенно.

При наступлении сумерек и снижении количества света, попадающего на сетчатку глаза, эпифиз начинает гораздо более интенсивно вырабатывать мелатонин. А поскольку выработанный эпифизом гормон нигде не накапливается и практически сразу поступает в кровь, весь организм сразу же получает химическую информацию о наступившей темноте.

Увеличение интенсивности солнечного излучения (или светового потока другого происхождения), попадающего на сетчатку глаза, уменьшает образование мелатонина в эпифизе и соответственно его поступление в кровяное русло. Нервные клетки многих отделов мозга, получив “мелатониновый” сигнал, перестраиваются на режим, свойственный сну. Именно этот механизм лежит в основе регуляции суточных ритмов.

Исследования, да и практика, показали, что у человека даже обычный комнатный не очень яркий свет, включенный ночью, подавляет выработку эпифизарного мелатонина до дневного уровня.

Выяснилось, что количество мелатонина изменяется не только на протяжении суток, но и в течение всей жизни человека. Мелатонин у ребёнка начинает выделяться вскоре после рождения, и его концентрация в крови повышается в течение первого года жизни. После года и до наступления половой зрелости синтез мелатонина остаётся на постоянном и относительно высоком уровне, а затем его количество довольно резко снижается и продолжает уменьшаться ещё лет пять. После этого изменений в образовании мелатонина не происходит до сорока – сорока пяти лет, после чего его количество начинает неуклонно снижаться, и этот процесс продолжается до конца жизни человека.

Сегодня можно сказать, что изменения в образовании мелатонина в течение жизни не являются простым совпадением со стадиями развития организма. Они органически связаны с ними и оказывают непосредственное влияние на физиологические процессы. Более того, изменение продукции мелатонина играет в этом процессе ключевую роль, обуславливая адаптивное нейроэндокринно-иммунное взаимодействие. Стабильность нейрофизиологических процессов, определяющих поддержание гомеостаза, обеспечивается синхронностью их биологических ритмов. Изменение продукции мелатонина играет в этом процессе ключевую роль, обуславливая адаптивное нейроэндокринно-иммунное взаимодействие. Таким образом, роль эпифиза как основного регулятора биологических часов безусловна.

Эпифиз образует множественные связи с другими органами человека, что и называется пинеальной системой. Вот она-то и представляет собой настоящую загадку для современной науки. Известно, что в организме животных пинеальная система играет роль своеобразных биологических часов: например, дикие птицы получают известие о наступлении брачного сезона именно благодаря изменению активности эпифиза. Происходит это довольно любопытным образом - дело в том, что главный гормон эпифиза – мелатонин, вырабатывает-

ся в прямой зависимости от освещенности окружающей среды. Чем больше света, тем меньше синтезируется мелатонина. И наоборот. В "задачи" же этого эпифизарного гормона входит торможение полового развития юных особей и угнетение половой активности взрослых самок. Так что всевозможные гуси-лебеди задумываются о потомстве именно весной и летом неспроста - удлиняющийся световой день в эти сезоны года тормозит работу эпифиза, высвобождая половую систему птиц из-под гнета безжалостного мелатонина. Дело в том, что шишковидные тела у человека вырабатывают мелатонин в соответствии с теми же световыми параметрами: наибольшая концентрация этого гормона у человека отмечается ночью, а наименьшая - днем (в так называемое "обеденное" время). Так что ночь, вопреки ее "традиционному предназначению", в действительности является далеко не самым оптимальным временем для секса, с биологических позиций, по крайней мере. Лучшее тому свидетельство – статистика зачатий: большинство из них осуществляется именно летом, когда высокая естественная освещенность уменьшает тормозящее влияние эпифизарного мелатонина на органы репродукции.

Любые проблемы с естественным светом могут сказаться на функции шишковидного тела: например, ритмичность работы этой железы грубо нарушается у совершенно слепых людей. Равно как и у людей, выбравших местом жительства Крайний Север - полярная ночь с ее скудной освещенностью решительно изменяет деятельность пинеальной системы. Все это далеко не безразлично для здоровья - ведь сбалансированная выработка мелатонина чрезвычайно важна для многих процессов адаптации в стрессовых условиях (особенно - при перелетах через несколько часовых поясов), для поддержания нормального психоэмоционального тонуса.

Иногда, при избирательном нарушении уровня секреции некоторых активных веществ эпифизарной системы возникает состояние, именуемое "диспинеализм". Экстремальной его формой является резкое снижение выработки мелатонина (чаще всего в результате опухоли эпифиза). Если это случается у ребенка, то последний демонстрирует признаки преждевременного полового со-

зревания - в силу устранения вышеописанного тормозного эффекта мелатонина. К счастью, опухоли эпифиза наблюдаются довольно редко. Более же легкие проявления диспинеализма могут быть чрезвычайно многообразными - поскольку у мелатонина имеется довольно много самых различных биологических эффектов.

Кроме мелатонина в эпифизе образуется и аккумулируется другое биологически активное, негормональное производное триптофана - серотонин (5-оксиртриптамин), близкое по структуре к мелатонину и один из ближайших его предшественников в процессе биосинтеза. В соответствии с этим мелатонин может рассматриваться не только как производное триптофана, точнее триптамина, но и как производное серотонина. Очевидно, для проявления специфической биологической активности мелатонина, отличающейся от активности серотонина, очень важно метилирование 5-оксигруппы в индольном кольце и наличие ацетильной группы боковой цепи молекулы гормона. При этом N-ацетильная группа, видимо, важна прежде всего для снятия биологической активности серотонина.

Предполагается наличие у эпифиза и более глобальных эффектов. Например, считалось, что эпифиз контролирует гипотетическую феромонную систему человека. А некоторые биологи вообще приписывают этой железе одну из ключевых ролей в биологическом становлении человеческого существа. Дело в том, что эффекты эпифиза особенно выражены в детском возрасте - как уже говорилось выше, эта железа призвана сдерживать преждевременное половое развитие человека. Именно поэтому американский ученый Деннис Маккена утверждал, что благодаря эпифизу человеческое существо получает в свое распоряжение детство - своеобразный временной резерв, необходимый для качественного развития мозга. К периоду полового созревания эпифиз становится значительно меньше и в конечном итоге почти "окаменевают" из-за отложения в нем солей кальция. Согласно сильно упрощенной версии, снижение гормональной активности эпифиза способствует старению организма.

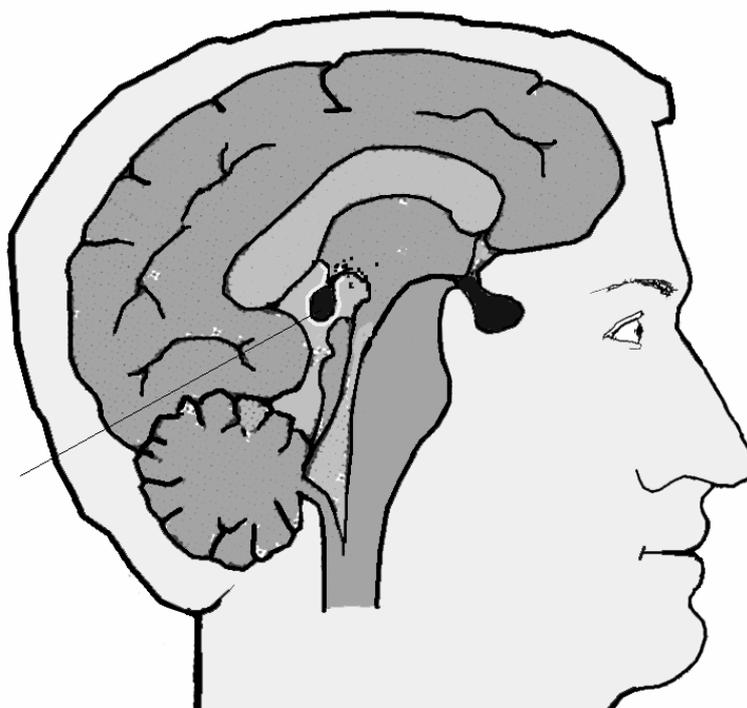


Рис. 1. Эпифиз (указан линией).

¹ Эпифиз является нейроэндокринным органом и обнаружен у всех позвоночных. Эпифиз в процессе эволюции постепенно утратил фоторецепторную функцию и превратился в нейроэндокринную железу, продуцирующую собственные нейrogормоны в ответ на изменения освещенности окружающей среды. Элементы фоторецепторной эволюционной теории эпифиза можно обнаружить как в его строении, так и функции. У всех видов животных основной функцией эпифиза является передача информации о световом режиме в окружающей называемые «светлые» и «темные» пинеалоциты. Наиболее характерной особенностью строения пинеалоцитов является наличие в их телах и отростках комплекса различного характера пузырьков, часть из которых имеет электронно-плотное содержимое. Наиболее характерной особенностью строения пинеалоцитов является наличие в их телах и отростках комплекса различного характера пузырьков, часть из которых имеет электронно-плотное содержимое. Полагают, что везикулы являются формой депонирования продуктов пинеалоцитов, таких

¹ Анисимов В.Н, Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. - М., 2000.- 183 с.

как М и биогенные амины. Наличие циркадианной ритмики артериального давления и центрального венозного давления у людей свидетельствует об участии М в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В пользу этого говорит также присутствие рецепторов к М в мышечном слое и эндотелии сосудов.

Эффекты М на органы сердечно-сосудистой системы обусловлены его выраженной анти- и прооксидантной активностью, способностью оказывать влияние на сосудистый тонус, регулировать частоту сердечных сокращений, ингибировать агрегацию тромбоцитов.

Механизмы, посредством которых М оказывает влияние на сосудистый тонус, включает в себя: связывание М с собственными рецепторами гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические субстанции (ВИП, субстанция Р), на окончания периваскулярных нервов, на адренергические рецепторы, или вторичные мессенджеры, в цепи адренергической стимуляции гладкомышечного сокращения, на блокирование серотонинергической стимуляции гладкомышечного сокращения, на ингибирование секреции серотонина структурами ЦНС и тромбоцитами, вазопрессина гипоталамусом и норадреналина надпочечниками.

ГЛАВА 2

ИСТОРИЯ И РАЗВИТИЕ ХРОНОБИОЛОГИИ

В жизни человека нет ничего более властного,
чем ритм.

И. П. Павлов

Исторические данные о развитии всего живого на Земле свидетельствуют, что цикличность изменений, происходящих в природе, является фундаментальным свойством материи. Это было подмечено философами и другими учеными еще в древности. В афоризмах Гиппократа говорится о сезонных различиях в частоте встречаемости человеческих болезней. В трудах Аристотеля имеются указания на периодичность изменений окружающего мира, включая и космос. Он писал, что продолжительность таких явлений, как беременность, развитие и жизнь, совершенно естественно измерять периодами. Под этим термином он имел в виду день, ночь, месяц и год, а также выделял лунные циклы.

Хронобиологические идеи нашли свое отражение в одной из старейших летописей древнего Китая «Цзо-Чжуань», охватывающей период с 722 по 463 гг. до н.э. В древнем Китае при лечении методом иглоукалывания пользовались схемой, в которой было отмечено время суток, когда органы человеческого тела наиболее чувствительны к акупунктурному воздействию. Согласно представлениям древневосточной медицины, «жизненная энергия» циркулирует по организму, последовательно проходя по всем органам тела и совершая кругооборот в течение суток (например, максимальная активность сердца наступает в 11-13 ч., почек в 15-17 ч., поджелудочной железы в 9-11 ч., легких в 3-5 ч., печени в

1-3 ч., желчного пузыря в 23-1 ч.). Интересно, что современная физиология демонстрирует удивительное соответствие понятий о суточных ритмах представлениям традиционной восточной медицины. Установлено, что спонтанная гипогликемия, появляющаяся в конце утра, соответствует часу повышенной активности поджелудочной железы. Печеночные колики чаще всего беспокоят около часа ночи, что соответствует часу повышенной активности желчного пузыря.

Известно, что Аристотель, бывший воспитателем Александра Македонского, сопровождал его в военных походах с группой ученых. В записях одного из них, Андростена (325 г. до н.э.), впервые упоминается о суточном движении листьев некоторых растений. Он зарегистрировал ночное сужение и уменьшение размеров листьев, и их увеличение с восходом солнца.

Первое изучение ритма изменений физиологического состояния организма в эксперименте было проведено в 1667 году Санкториусом. Он соорудил огромные весы, на площадке которых была размещена целая комната. В ней исследователь провел несколько месяцев, производя многократные замеры веса своего тела и степени мутности мочи, а его ассистент снимал показания со шкалы весов. В результате этого эксперимента был выделен месячный ритм (длительностью 30 дней) изменения изучаемых показателей.

В 1729 г. Жан-Жак де Меран описал периодические колебания листьев некоторых растений в полной темноте. Не удивительно, а даже закономерно, что открытие явления биоритмичности сделал не биолог, а астроном, которого интересовало вращение Земли вокруг своей оси.

В 1745 году К. Линней создал часы из цветов. Он разделил циферблат на секторы, которые были засажены цветами, раскрывающимися в соответствующий час. Таким образом, истоком биоритмологии является ботаника.

Основателем учения о биологических ритмах большинство ученых признает немецкого врача Христофора Вильяма Гуфелянда, который в 1797 году, рассматривая колебания температуры тела у здоровых и больных пациентов, высказал предположение о том, что в организме существуют “внутренние ча-

сы”, ход которых определяется вращением Земли вокруг своей оси. Он впервые обратил внимание на универсальность ритмических процессов у биологических объектов и подчеркнул, что наша жизнь, очевидно, повторяется в определенных ритмах, а каждый день представляет маленькое изложение нашей жизни.

Чрезвычайно интересными являются наблюдения французского ученого Вирея, который в 1814 году защитил в Парижском университете диссертацию на степень доктора медицины. В своей работе этот автор утверждал, что при определении лечения первостепенное значение имеет время лекарственного воздействия. Он был первым ученым, получившим медицинский диплом за исследования в области биоритмологии (и, по существу, является основоположником такого ее раздела, как хронофармакология).

Из отечественных ученых, начавших разработку хронобиологических проблем, прежде всего, следует назвать Г.А.Федорова, который в 1887 году защитил диссертацию на тему “О влиянии времени дня на жизненную емкость легких и на силу вдоха и выдоха”.

В 1925 году отечественный ученый Н.Я. Пэрна опубликовал книгу «Ритмы жизни и творчества», посвященную анализу ритмических явлений в психической сфере человека. Н.Я. Пэрна, в течение восемнадцати лет в своем дневнике описывал символами различные оттенки своего состояния. Статистический анализ показал, что через каждые 7 лет происходит активизация творческой жизни. Н.Я. Пэрна писал: «Каждое мировое явление течет в периодах, оно словно по винтовому ходу взбирается – оборот за оборотом, ступень за ступенью, и это создает развитие и рост и вместе с тем это создает время...»²

Исключительно крупный вклад в хронобиологию внес российский ученый А.Л.Чижевский. Проведенный им анализ общей смертности в Российской империи с 1800 по 1900 год и по Санкт-Петербургу с 1764 по 1900 год позволил выявить столетнюю цикличность смертности, названную им “вековым ходом”. В дальнейшем А.Л.Чижевский связал проходящие на Земле циклические процессы с солнечной активностью.

² Пэрна Н.Я. Ритмы жизни и творчества. – Л., 1925.

А.Л.Чижевский установил, что революционные события 1789, 1830, 1848, 1870, 1905, 1917, 1968 г., равно как и начало обеих мировых войн, приходится на период «неспокойного Солнца», активного пятнообразования. По его подсчетам, в период минимального выброса радиации наблюдается только 5% массовых, социальных, этнических и политических движений, а в период максимума – 60%.

Международный конгресс по биологической физике и биологической космологии, состоявшийся в 1939 году в Нью-Йорке, оценивая работы А.Л.Чижевского, охарактеризовал его как создателя новых наук - космобиологии и биоорганоритмологии, подчеркнув тем самым неразрывную связь между ними. А.Л.Чижевский показал, что почти все органы функционируют строго ритмически, причем одни ритмы находятся в зависимости от физико-химических процессов, а другие - от факторов внешней среды (важнейшим из которых он считал космическое излучение). Кроме того, по мнению А.Л.Чижевского есть группа независимых (врожденных) ритмов. Показательно, что А.Л.Чижевский закончил археографическое отделение археологического института, а его диссертация на степень доктора всеобщей истории называлась «Исследование периодичности всемирно - исторического процесса».

Первые два десятилетия XX века характеризовались попыткой найти неизвестный фактор «X», который, как предполагалось, является причиной периодичности физиологических процессов при постоянных условиях освещения и температуры. Признание объективной реальности биологических ритмов шло чрезвычайно медленно. Потребовалось 200 лет экспериментальных исследований, чтобы исчезли последние сомнения относительно значения эндогенных ритмов. Медики впервые обратили внимание на высокочастотные ритмы: ритмическую деятельность сердца, перистальтику кишечника, ритм температуры тела, а также на макроритмы – сезонность эпидемий. Даже несмотря на введение термометра и измерение температуры тела, исследований частоты сердечных сокращений, ритма сна и бодрствования, продолжало господствовать статическое мышление. Врачи должны были признать динамические явления в

физиологии, но под этим больше представляли систему экзогенных раздражителей. В медицине и физиологии общепринятыми были незыблемые константы тех или иных функциональных показателей, а возможность ритмического феномена физиологических процессов попросту игнорировались.

Биоритмы рассматривались как пассивные реакции на экзогенную ритмичность. Решающий шаг был сделан в 30-х годах нашего века, когда было показано, что периодические процессы могут быть активными. Суточный ритм биосистем был определен как спонтанная периодичность, не зависящая от внешних явлений и, вероятно, наследственная.

В 1928 году шведский ученый Е.А. Форсгрэн, установил суточный ритм накопления глюкозы в крови и желчеобразования в печени кролика. Работа Е.А. Форсгрэна ознаменовала новый этап развития учения о биоритмах в живом мире.

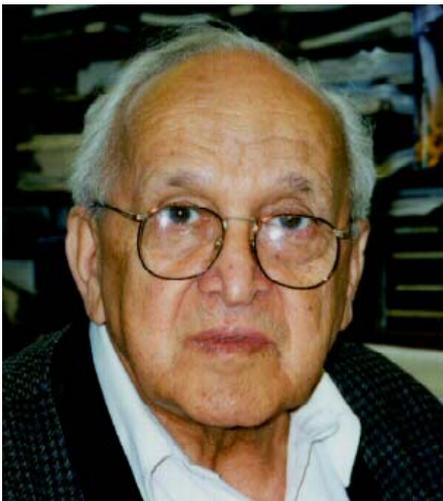
В 1937 году на юге Швеции (в г. Реннебю) собралось всего 20 человек энтузиастов – биологов (несколько шведов, ученые из Германии и Голландии). Профессор Е.А. Форсгрэн (Швеция) был избран президентом Международного общества по изучению биоритмов.

В 1957 году в г. Семмеринг (Австрия) Франц Халберг стал президентом Международной конференции Международного общества по изучению биологических ритмов (ИБР), сегодня – Международное общество хронобиологии. Вскоре он становится вице-президентом Международного общества по исследованию болезней цивилизации и окружающей среды.

В 1969 году в журнале «Годовой обзор физиологии» Ф. Халбергом были опубликованы результаты многолетних собственных научных исследований. В этой статье впервые появился термин «хронобиология». Несколько лет спустя, термин хронобиология появляется в Оксфордском медицинском словаре. Это событие стало окончательным признанием новой междисциплинарной науки – хронобиологии. Ф. Халберг сформулировал (1959) понятие об околосоточных или циркадианных ритмах и дал представление о временной координации физиологических функций организма.

В 1960 году уже в Колд-Спринг-Харборе (США) состоялся эпохальный симпозиум по биологическим ритмам, на котором прозвучал 51 доклад, из них 41 вошел в знаменитый труд симпозиума, переведенный на русский язык под названием «Биологические часы». В книге представлены доклады выдающихся ученых, посвятивших свою жизнь исследованиям биоритмов, классиков биоритмологии, таких как Ю.Ашофф, Э.Бюннинг, Л.Кальмус, К.Питтендрих, Ф.Халберг, Г. Хильдебрант, Д.Клаудсли-Томсон, и др.

В 1971 г. в г. Литтл-Роке (штат Арканзас, США) общество переименовали в Международное общество хронобиологии и президентом его стал профессор Франц Халберг. Вице-президентом этого общества был избран профессор Гюнтер Хильдебрант (Германия), который в 1985 г. становится президентом Европейского общества хронобиологии.



Профессор Франц Халберг – директор
Центра хронобиологии
Университета Миннесоты (США)

Интенсивное развитие различных направлений в хронобиологии привело к созданию национальных обществ хронобиологов (в 1968 г. в Париже организована группа по изучению биологических ритмов, в 1976 г. итальянское общество хронобиологов, в 1977 г. – индийское, в 1980 г. – польское, позднее – британское, китайское, европейское, японское). Также созданы Американская ассоциация медицинской хронобиологии и хронотерапии, Общество светотерапии и биологических ритмов (Society for Light Treatment and Biological Rhythms) и др.

1960-й год считается годом рождения современной отечественной хронобиологии, как междисциплинарной науки, изучающей фактор времени в биологических системах. Начиная с середины прошлого столетия, биоритмология стремительно развивается, превращаясь в самостоятельную науку. Особо следует отметить пионерскую работу по существу и по времени для нашей страны – книгу академика Ф.И. Комарова, вышедшую в 1966 году «Суточные ритмы физиологических процессов в здоровом и больном организме».

По инициативе Ф.И. Комарова в 1981 году постановлением Президиума АМН СССР была организована Проблемная комиссия по хронобиологии и хрономедицине, которую он возглавил как председатель. В настоящее время Ф.И. Комаров является почетным председателем этой комиссии.

К важным научным достижениям Ф.И. Комарова относится изучение механизмов сезонных обострений заболеваний. Было показано, что в сезонной перестройке принимают участие все органы и системы человека, установлены наиболее неблагоприятные для средней полосы России месяцы, во время которых обострения заболеваний протекают особенно тяжело. Были также показаны механизмы, принимающие участие в сезонных обострениях.

В настоящее время проблемную комиссию «Хронобиология и хрономедицина» РАМН возглавляет профессор Рапопорт С.И. (сайт комиссии <http://chronobiology.narod.ru/> , <http://medplus.org/>).

В 1985 г. была создана проблемная комиссия «Теоретические и прикладные проблемы биоритмологии» при секции здравоохранения Министерства высшего и среднего специального образования СССР (Москва, председатель – декан медицинского факультета Российского университета дружбы народов, профессор В.А. Фролов, зам. председателя, член Европейского общества хронобиологии, профессор С.М. Чибисов).

За время работы комиссии установлены научные связи, проведены совместные исследования и отчетные конференции с ведущими специалистами по хронобиологии и хрономедицине Армении (профессор Н.Л. Асланян), Кыргыз-

стана (профессор Э.С. Матыев), Азербайджана (профессор Э.Н. Халилов), Украины (профессор В.П. Пишак).

На протяжении более двух десятилетий медицинский факультет РУДН поддерживает постоянные научные контакты с Центром хронобиологии Университета Миннесоты (США), который возглавляет Франц Халберг. За это время проведены совместные научные исследования в области хронобиологии и хрономедицины, по результатам которых опубликованы совместные работы в России, США, Германии, Китае, Израиле, Японии, Украине, Турции и др. странах. Франц Халберг неоднократно был гостем РУДН и выступал с лекциями для студентов и преподавателей по хронобиологии и хронопатологии. Ф. Халберг принимал активное участие в организации второго Международного симпозиума «Проблемы ритмов в естествознании» 1-3 марта 2004 г., третьей Международной конференции «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского» 10-12 октября 2005 г., ряда Международных конгрессов «Здоровье и образование в XXI веке. Концепции болезней цивилизации», которые проводились на медицинском факультете РУДН.

10 октября 2005 Ректор РУДН профессор В.М.Филиппов вручил Францу Халбергу памятную медаль и диплом почетного Доктора РУДН

Профессор Франц Халберг в настоящее время является Почетным президентом Международного общества хронобиологов, членом проблемных комиссий по хронобиологии и хрономедицине при АМН России и Российском университете дружбы народов.

Эпохальным событием в развитии хронобиологии стало установление Францом Халбергом генетического происхождения биоритмов и тогда же было введено понятие *хроном*.

Работы проблемных комиссий по хронобиологии и хрономедицине, руководимые известными учеными Ф.И. Комаровым, В.А. Фроловым, Ю.А. Романовым С.И. Рапопортом, С.М. Чибисовым, создали основы современной хронобиологической науки, которая продолжает бурно развиваться.

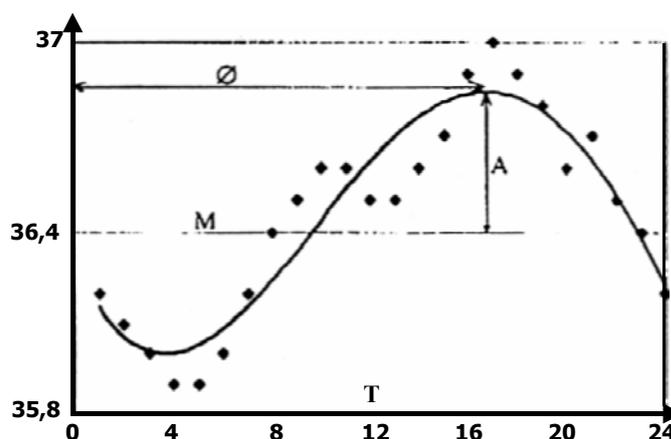
ГЛАВА 3

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ.

Хронобиология - наука, имеющая собственную, весьма специфическую терминологию. Поэтому для того, чтобы далее можно было бы свободно оперировать принятыми в этой науке терминами, следует дать определение наиболее важных из них.

Биологический ритм - регулярное, периодическое повторение во времени характера и интенсивности жизненных процессов, состояний или событий (рис. 2)

График суточной динамики температуры тела



1. **Период (T)** - время между повторениями событий или время, требуемое для завершения цикла
2. **Мезор (M)** - средний уровень показателя
3. **Амплитуда (A)** - расстояние от мезора до пика, максимума показателя (наибольшее отклонение полезного сигнала от мезора)
4. **Акрофаза** - момент времени, соответствующий регистрации максимального значения полезного сигнала (когда ритм описывается косинусоидой, пик кривой обозначается акрофазой)

Рис. 2. Суточная динамика температуры тела (по F. Halberg, 1963)

Хроном- понятие, объединяющее сложный спектр ритмических процессов, находящихся в определенной зависимости, т.е. хроном определяет работу *ритмических функциональных систем*.

Ритмические реакции - это периодические процессы в организме, возникающие как реакции на раздражение.

Период - интервал времени, в течение которого изменяющаяся величина совершает один полный цикл своего изменения. Период обратно пропорционален ***частоте*** ритма.

Мезор – средний уровень исследуемого показателя за один цикл.

Амплитуда - половина разности между максимальным и минимальным значениями, или разность между максимальным (минимальным) значениями и мезором.

Акрофаза - максимальное отклонение амплитуды биоритма от мезора.

Экзоритмы - это ритмические биологические процессы, которые вызываются исключительно колебаниями геофизических факторов.

Эндо-экзоритмы - это биоритмы, возникающие в организме и синхронизированные посредством внешних временных датчиков.

Эндоритмы - это эндогенные спонтанные ритмы, не зависящие от внешних временных указателей.

Десинхроноз - состояние, характеризующееся рассогласованием внутри- или межсистемных ритмов, ранее синхронизированных.

Световое загрязнение - ***форма физического загрязнения окружающей среды, связанная с периодическим или продолжительным превышением уровня естественной освещенности местности, в том числе и за счет использования источников искусственного освещения.***

JET LAG синдром – ***десинхроноз, возникающий после перелета через несколько часовых поясов, из-за конфликта между инертными биологическими ритмами организма и новым комплексом внешних датчиков времени, привязанных к местному астрономическому времени.***

ГЛАВА 4

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ХРОНОБИОЛОГИИ И ХРОНОКАРДИОЛОГИИ

Применяемые в биологии и медицине функциональные, морфологические и биохимические методы исследования в полной мере соответствуют задачам хронопатологии вообще и хронокардиологии в частности. В этом отношении при изучении хроноструктуры сердечно-сосудистой системы, а также её биоритмов оправдано использование любых имеющихся на сегодняшний день в арсенале исследователей методик. Вместе с тем хронопатология имеет одну очень важную особенность: для установления каких-либо закономерностей здесь требуется многократное измерение величины одного или нескольких показателей, растянутое во времени. Причём, чем длительнее исследование, тем более ценными являются его результаты. Ф. Халберг, руководитель центра хронобиологии Университета Миннесоты (США) считает, что в идеале мониторинг определённой функции, например, артериального давления, следует проводить на протяжении всей жизни исследуемого индивидуума. Ему, в частности, принадлежит следующее высказывание: «Оценка показателей, полученных во время одиночного солнечного цикла, равнозначна измерению пульса в течение одной секунды».

Необходимость длительного и непрерывного эксперимента или клинического исследования объясняется ещё одним обстоятельством. Дело в том, что хроноструктура организма и отдельных его систем во многом подвержена влиянию магнитного поля Земли и Солнца. В 1984 г. в ходе крупного хронобиологического эксперимента, проводимого на кафедре патологической физиологии РУДН под руководством профессоров В.А. Фролова и С.М. Чибисова, было установлено, что в результате гелиомагнитной бури может произойти

полное «стирание» биоритмов сердечно-сосудистой системы³. Предугадать точное время «прихода» магнитной бури на Землю и в соответствии с этим спланировать эксперимент представляется довольно затруднительным. На наш взгляд, более целесообразно проводить длительное исследование, а затем уже оценивать влияние гео- и гелиомагнитных возмущений на биоритмы организма ретроспективно.

В соответствии с этим каждая конкретная методика, применяемая в хронобиологии и хронопатологии, должна соответствовать следующим критериям:

1. Возможность многократного (до нескольких раз в сутки) измерения величины интересующего исследователя показателя у одного и того же индивидуума.

2. Невысокая инвазивность. Само по себе исследование не должно стать в последующем причиной изменения величины каких-либо показателей в организме.

3. Высокая точность измерения. В организме есть показатели, имеющие очень незначительную амплитуду колебаний (в основном это касается биохимических показателей). Для того, чтобы установить наличие биоритмов, в соответствии с которыми происходят эти колебания, необходимо использовать высокочувствительные приборы.

Необходимо сразу заметить, что морфологические методики отвечают данным критериям в наименьшей степени. Это, прежде всего, связано с тем, что выполнять многократную биопсию, к примеру, сердца не представляется возможным ни в клинике, ни даже в эксперименте.

Наиболее подходящими методиками исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы человека являются суточное мониторирование артериального давления, основанное на осциллометрическом и аускультативном методах, а также Холтеровское мониторирование ЭКГ. Однако применение данных методик по понятным причинам возможно только у человека. Для изучения тех же показателей, но в условиях эксперимента использу-

³ Актовая речь профессора В.А. Фролова. – М.: Изд. РУДН, 2003.

ется соответствующий аналог – телеметрическое оборудование, компонентами которого являются вживляемые в организм животного беспроводные датчики и устройство, принимающее радиосигнал от этих датчиков. Подобная техника позволяет вести непрерывную регистрацию таких показателей, как АД, ЭКГ, давление в полостях сердца, температуру тела и многих других параметров.

Наконец, вполне оправдано применение капиллярного электрофореза, позволяющего с высокой точностью определять в биологических жидкостях организма (в плазме крови, моче, слюнной жидкости) такие показатели, как содержание общего белка и отдельных его фракций, концентрация электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++}), аминокислот, липидных метаболитов и др.

Применение не какой-либо одной, а нескольких методик, проведение как экспериментальных, так и клинических исследований с сопоставлением их результатов существенно расширяет наши возможности в поиске механизмов влияния внутренних биологических ритмов, а также магнитного поля Земли и Солнца на деятельность отдельных систем и организма в целом.

В этой связи мы считаем необходимым несколько более подробно остановиться на описании методик, которые либо уже применяются, либо могут быть использованы в хронобиологических исследованиях.

4.1. Методы функциональной диагностики

Функциональная диагностика - раздел диагностики, основанный на использовании инструментальных и лабораторных методов исследования больных для объективной оценки функционального состояния различных систем, органов и тканей организма в покое и при нагрузках.

Как уже упоминалось ранее, существует две альтернативных группы методик для исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы:

1 – экспериментальные методики (телеметрическое мониторирование артериального давления, ЭКГ, внутрисполостного давления в левом и правом желу-

дочках сердца, температуры тела и т.д. с использованием вживляемых в организм животных радиодатчиков);

2– методики, применяемые только для исследования человека (холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, основанное на осциллометрическом и аускультативном методах).

Каждая из указанных методических групп ограничена применением либо только в эксперименте, либо только в клинике.

4.1.1. Телеметрическое мониторирование

Впервые идея создания приборной базы для непрерывного мониторирования физиологических показателей у животных появилась в 1984 г., когда в Миннесотском университете в лаборатории по изучению циркадианных ритмов, возглавляемой проф. Францем Халбергом, проводились работы по идентификации биомаркёров для хронотерапии. Необходимость исследования в эксперименте определённых параметров деятельности органов и систем в разное время суток на протяжении длительного периода времени заставила задуматься о разработке соответствующего устройства. Ф. Халберг предположил, что это могут быть вживляемые в тело животного датчики небольшого размера, генерирующие радиосигнал и передающие его на специальный приёмник.

К практической реализации данной идеи приступил ученик Ф. Халберга, в то время аспирант медицинского факультета Миннесотского университета Брайан Броквэй. Совместно с инженером по радиокommunikациям Пэрри Миллсом, некогда работавшим в компании «Моторола», они разработали первую телеметрическую установку, основными компонентами которой были имплантируемые животному радиодатчики и компьютерная система для сбора и обработки данных.

В лабораторию Ф. Халберга стали приезжать учёные из многих стран мира для того, чтобы увидеть собственными глазами абсолютно уникальную на тот момент установку. Конечно, многие захотели иметь подобное оборудование в

своих собственных научных центрах. В результате серийный выпуск телеметрической техники для медико-биологических исследований был налажен вновь образованной фирмой (ныне DSI – Data Sciences International, США), одним из основателей которой стал Б. Броквэй.

В 1985 г. был разработан датчик для мониторинга температуры тела, ЭКГ и двигательной активности у крыс. В 1988 г. появился первый датчик для мониторинга регистрации артериального давления.

К настоящему времени значительно расширился спектр показателей, которые могут быть исследованы телеметрическим методом. Помимо ЭКГ, АД, температуры тела мы также можем мониторить частоту пульса, внутриполостное давление в левом желудочке сердца, венозное давление, давление в лёгочной артерии, плевральное давление, внутриглазное давление, интенсивность моторики ЖКТ, давление в мочевом пузыре, ЭЭГ и др.

Различная конструкция датчиков (трансммиттеров) позволяет проводить исследования на разных видах животных: мышах, крысах, кроликах, собаках и даже на некоторых видах крупного рогатого скота. Это имеет исключительно важное значение для хронобиологических экспериментов в патофизиологии, где изучается связь биоритмов с развитием патологических процессов, каждый из которых лучше воспроизводится лишь на животных определённого вида.

4.1.1.1. Преимущества телеметрического метода:

1 – возможность непрерывного мониторинга интересующих исследователя показателей в течение длительного времени (дни, недели, месяцы);

2 – исследуемые показатели определяются в хроническом, а не в остром эксперименте, что позволяет использовать одних и тех же животных на разных сроках исследования: повышается достоверность результатов;

3 – при исследовании животные свободно передвигаются в клетке, отсутствует влияние наркоза, стресса, оказывающих воздействие на функционирование органов и систем при обычном эксперименте. Таким образом, мы получаем данные, максимально соответствующие реальной жизнедеятельности животных;

4 – существенно снижается количество животных, используемых в эксперименте;

5 – телеметрическая методика в максимальной степени отвечает принципу гуманного обращения с животными.

4.1.1.2. Основные элементы телеметрической установки. Независимо от того, какие показатели исследуются, любая телеметрическая установка включает в себя следующие компоненты:

- 1 – трансмиттер (датчик, вживляемый в тело животного),
- 2 – ресивер (приёмник радиосигнала, генерируемого трансмиттером).
- 3 – блок сбора информации.
- 4 – компьютер со специальным программным обеспечением, позволяющим производить регистрацию данных и их последующую обработку.

4.1.1.3. Устройство, назначение и виды трансмиттеров. Трансммиттер любой модификации и назначения представляет собой устройство, содержащее сенсорную часть (электрод для восприятия биопотенциалов или катетер, соединённый с электроманометром для измерения давления) и блок, преобразующий электрический сигнал, генерируемый сенсорной частью, в радиоимпульс (рис. 3). Корпус трансмиттера обычно изготавливается из биоинертного материала (как правило, силикона).

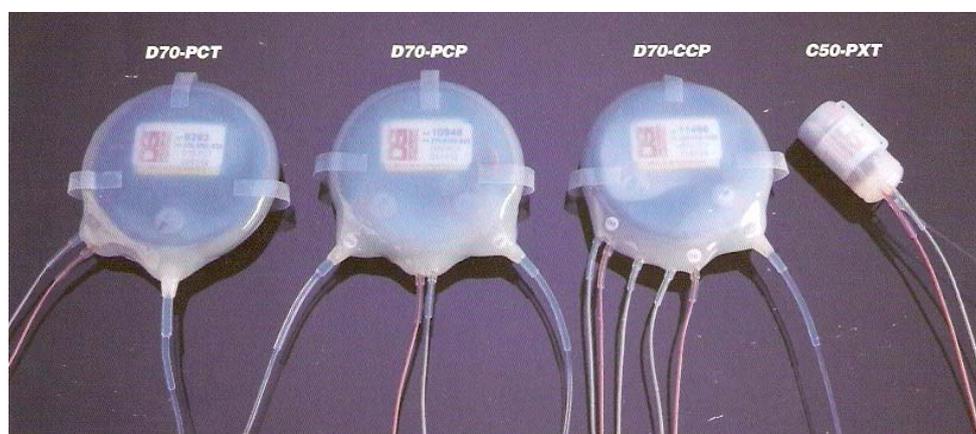


Рис. 3. Многофункциональные трансмиттеры различных модификаций (производитель – фирма «DSI», США)

Трансммиттер имеет небольшой размер, поскольку при имплантации в тело животного он помещается либо под кожу (у крупных животных: собак, обезьян), либо в брюшную полость (у мелких животных: мышей, крыс и т.д.).

Трансммиттер является устройством автономным, поэтому его питание осуществляется от гальванического элемента. Время непрерывной работы одного трансмиттера – от 1,5 до 12 мес. в зависимости от его модификации. Однако если в определённый период исследования регистрация какого-либо показателя не ведётся, трансмиттер можно отключить при помощи специального беспроводного выключателя, что позволяет продлить время его эксплуатации. После того, как гальванический элемент исчерпал свой ресурс, трансмиттер извлекается из тела животного и отправляется в сервисный центр для замены батарейки. Таким образом, само устройство предназначено для многократного использования.

Радиус действия трансмиттера (расстояние, не дальше которого должен быть помещён ресивер от животного во время исследования) составляет приблизительно 20 см.

Существуют разновидности трансмиттеров, определяющих одновременно до 4 показателей, например, артериальное давление, температуру тела, биопотенциалы (ЭКГ, ЭМГ, ЭЭГ), уровень двигательной активности животного.

Трансммиттер для определения АД состоит из электронного модуля, заключённого в корпус и выходящего из него катетера длиной около 10 см. Катетер заполнен несжимаемой жидкостью, через которую давление передаётся к сенсору, расположенному в корпусе трансмиттера. Катетер состоит из двух отдельных секций. Основная секция катетера имеет толстую жёсткую стенку, тогда как вторая секция (кончик катетера) изготовлена из тонкой термопластической мембраны и содержит биоинертный гель. При имплантации трансмиттера концевая часть катетера помещается под серозную оболочку артерии.

Трансммиттеры для измерения внутрижелудочкового давления бывают двух видов в зависимости от локализации сенсорной части: в одном варианте

она расположена в корпусе трансмиттера, а в другом – она вынесена наружу и соединена с электронным модулем посредством кабеля.

Трансммиттер для снятия биопотенциалов имеет чувствительные электроды, изготовленные из высококачественной нержавеющей стали. Электроды имеют форму спирали, за счёт чего обеспечивается гибкость и устойчивость электродов к механическим воздействиям. Трансммиттеры исходно имеют стандартную длину электродов, которую, однако, можно укоротить, адаптировав её для животного с конкретными размерами тела. Наиболее точные данные могут быть получены при применении датчиков с внутрисполостными катетерами, которые через аорту проводятся в полость левого желудочка и оставляются в нём.

Сенсор, определяющий температуру тела, чаще всего находится в корпусе самого трансмиттера. В этой связи в зависимости от локализации трансмиттера в эксперименте определяется либо подкожная температура, либо температура в брюшной полости. Некоторые трансмиттеры имеют специальный зонд с терморезисторным наконечником, позволяющий измерять температуру в заданной области тела.

Измерение объёма двигательной активности. Необходимо сразу отметить, что специального сенсора для измерения объёма двигательной активности не существует. В данном случае используется другой принцип. Дело в том, что если животное с имплантированным датчиком начинает двигаться (меняет положение тела, немного приближается к ресиверу или наоборот отдаляется от него), происходит изменение силы телеметрического сигнала, отражающего другие показатели (АД, ЭКГ и др.). Подобные колебания воспринимаются и регистрируются блоком сбора данных как двигательная активность. Конечно, в данном случае прибор не определяет суммарное расстояние, которое проходит животное. Однако значительную ценность представляет общий объём движений, осуществляемых животным за какой-либо период времени, а также распределение двигательной активности по часам, суткам и т.д.

4.1.1.4. Ресиверы. Ресивер (приёмник) представляет собой устройство, воспринимающее радиосигнал, генерируемый трансмиттером. Ресивер посредством кабеля соединяется с блоком сбора информации. Последний может одновременно взаимодействовать с 16 ресиверами. Ресиверы обычно располагают под пластиковой клеткой (при исследовании мелких животных) или внутри металлической клетки (для крупных животных). Расстояние от трансмиттера (расположенного в теле животного) до ресивера не должно превышать 20 см, поскольку радиус действия трансмиттера ограничен. В последнее время появилась возможность значительно увеличить расстояние от трансмиттера до ресивера. Это достигается за счёт применения специального миниатюрного прибора, воспринимающего и усиливающего радиосигнал, который затем воспринимается устройством Blue tooth. Данный усилитель радиосигнала может быть зафиксирован на ошейнике животного.

Каждый ресивер должен принимать радиосигнал только от одного трансмиттера, т.е. число датчиков всегда соответствует количеству приёмников. Если в исследовании одновременно используются два и более ресивера, то их помещают на достаточном расстоянии друг от друга, чтобы не возникало наводки. Однако если всё-таки есть необходимость установить клетки близко друг к другу, между ресиверами нужно расположить металлический экран. Наводка возникает в связи с тем, что при близком расположении нескольких трансмиттеров ресивер пытается «уловить» сигнал не только от своего трансмиттера, но и от соседнего, которые работают на одной частотной волне.

Крупные животные (собаки, кролики, приматы и др.) содержатся в металлических клетках, в связи с чем ресивер необходимо помещать внутри клетки. В противном случае может возникнуть ослабление телеметрического сигнала.

Вблизи ресивера не рекомендуется помещать какие-либо источники магнитного поля, так как это может привести к необратимым повреждениям устройства.

4.1.1.5. *Блок сбора данных.* Блок сбора данных является узловым компонентом телеметрической системы. Посредством кабелей он связан сразу с несколькими ресиверами (до 16), воспринимает и аккумулирует поступающую информацию и далее в цифровом виде направляет её в ПК со специально установленным программным обеспечением (рис. 4).

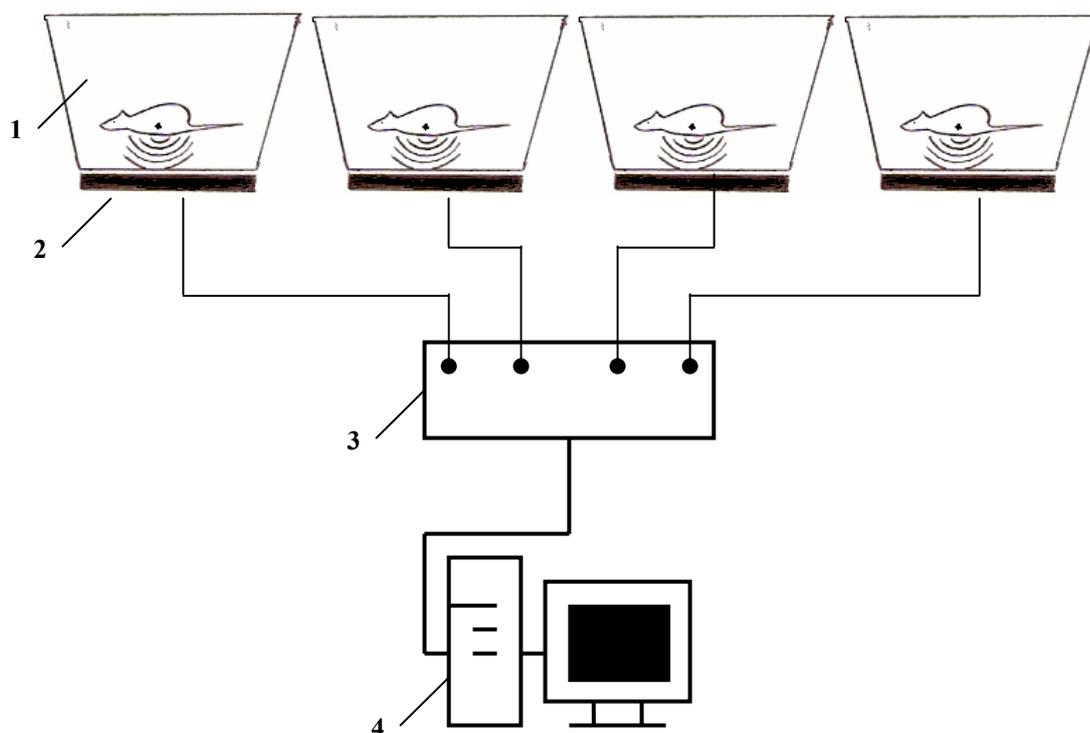


Рис. 4. Схематическое изображение телеметрической установки, мониторирующей одновременно несколько животных:

1 – клетка с животным; 2 – ресивер; 3 – блок сбора данных; 4 – персональный компьютер

Необходимо заметить, что именно блок сбора данных воспринимает изменения силы телеметрического сигнала, которые возникают в связи с двигательной активностью животного. При каждом движении животного блок генерирует один или два цифровых импульса и передаёт их на ПК. Очевидно, что объём локомоторной активности измеряется лишь в те периоды исследования, когда ведётся регистрация других параметров (АД, ЭКГ и др.).

4.1.1.6. *Устройство корректировки давления.* Артериальное давление животных способно меняться под воздействием атмосферного, в результате чего

данные, полученные при мониторинговании, могут оказаться не совсем корректными. В этой связи рекомендуется использовать специальное устройство, позволяющее устранить подобные погрешности. С его помощью параллельно с основным исследованием ведётся мониторингование атмосферного давления, информация поступает в компьютер, где кривая артериального

давления подвергается соответствующей корректировке. Применение подобного прибора имеет огромное значение для хронобиологических исследований, так как атмосферные флюктуации могут быть ошибочно приняты за внутренние биоритмы живого организма.

Разработан аналогичный прибор для мониторингования температуры воздуха. Однако, на наш взгляд, особой необходимости в его использовании нет, поскольку у теплокровных животных в норме температура тела не зависит от температуры окружающей среды.

4.1.1.7. Компьютерная обработка данных. В настоящее время компьютерные технологии позволяют вести цифровую обработку данных, получаемых с помощью измерительных приборов, лабораторного оборудования, оптической техники и т.д. Применение специального программного обеспечения для накопления и анализа информации при телеметрическом мониторинговании имеет особое значение, поскольку здесь исследователю приходится работать с колоссальным объёмом данных. Достаточно сказать, что непрерывная регистрация АД, ЭКГ и других показателей у одного животного может в зависимости от условий эксперимента продолжаться от одного часа до 6 мес. и даже дольше.

Современные программы, разработанные специально для телеметрического мониторингования, дают возможность производить непрерывную запись различных физиологических показателей, получаемых одновременно при работе с несколькими животными. Кроме того, экспериментальные кривые можно архивировать, значительно сокращая занимаемое на жёстком диске пространство. Конечно, при длительном и непрерывном мониторинговании необходимо периодически часть получаемых данных сохранять на дополнительных дисковых

накопителях (внешнем жёстком диске, CD-, DVD-дисках), освобождая память компьютера.

Наконец, с помощью компьютера производится автоматизированный подсчёт заранее заданных параметров, таких как ЧСС, систолическое и диастолическое артериальное давление, dp/dt , длительность интервалов ЭКГ и т.д.

4.1.1.8. Техника имплантации трансммиттеров. Следует сразу предостеречь исследователя от неосторожного обращения с трансммиттерами. Последние являются устройствами чрезвычайно чувствительными и могут быть легко повреждены. Особенно это касается гибкого катетера, содержащего термопластическую мембрану.

Имплантация трансммиттера осуществляется в ходе соответствующей хирургической операции под общим наркозом.

Как правило, для мониторингования АД катетер трансммиттера устанавливают у мышей – в брюшную аорту, у крыс – в бедренную артерию, у кроликов, у собак – в сонную артерию.

На рис. 5 представлено схематическое изображение животного с имплантированным трансммиттером для измерения артериального давления.

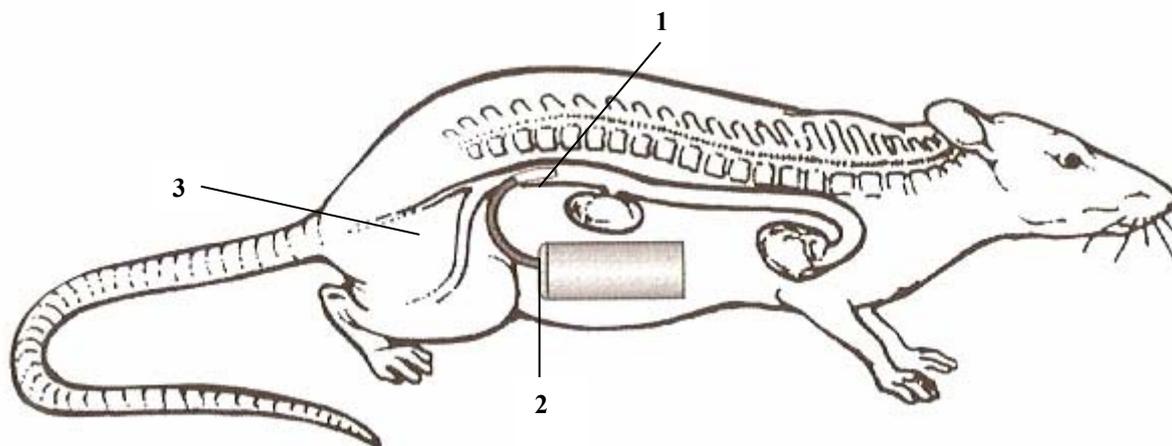


Рис. 5. Схематическое изображение имплантированного в тело крысы трансммиттера для мониторингования артериального давления (по Klaas Kramer et al., 1999):
1 – брюшная аорта; 2 – корпус трансммиттера; 3 – катетер трансммиттера.

4.1.1.8.1. *Техника имплантации трансмиттеров для мониторинга артериального давления*⁴. В условиях операции животное фиксируется на станке. Далее вводят препарат для общего наркоза (Рометар 2% - инъекционное успокаивающее средство с болеутоляющим и миорелаксационным действиями, применяемое в ветеринарной практике) внутримышечно или внутривенно в дозировке, соответствующей виду животного и его весу. Операционное поле тщательно выбривается и обрабатывается антисептиком. Производится послойное вскрытие брюшной полости вдоль белой линии живота. Длина разреза должна составлять 4,5 см. Ещё один разрез длиной 2 см выполняется на внутренней поверхности бедра над местом прохождения бедренной артерии. Затем необходимо выделить бедренную артерию, отсепарировав её от бедренной вены и подкожного нерва по возможности на протяжении 10 мм. Под бедренную артерию проводятся 3 лигатуры (5-0). Со стороны бедра производится прокол брюшной стенки толстой шприцевой иглой, в результате чего создаётся искусственный канал. Данный операционный момент следует выполнять с особой осторожностью с тем, чтобы не повредить внутренние органы. Иглу на некоторое время оставляют в брюшной полости. Далее трансмиттер погружают в брюшную полость, а его катетер проводят через просвет шприцевой иглы на бедро. После этого иглу извлекают. Бедренную артерию орошают 2% раствором иодокаина для профилактики её спазма. Затем, натянув проксимальную и дистальную лигатуры, приподнимают артерию, одновременно останавливая в ней кровоток. С помощью специальной иглы-проводника катетера выполняется пункция артерии ближе к дистальной лигатуре. После этого в бедренную артерию необходимо провести катетер трансмиттера, ориентируя его в проксимальном направлении (с тем, чтобы его кончик оказался затем в аорте). Ослабив натяжение проксимальной лигатуры катетер проводят вдоль артерии в подвздошную область. Затем продвигают катетер до тех пор, пока его конец не окажется в брюшной аорте. Среднюю лигатуру завязывают и затягивают узел так, чтобы

⁴ Описание методики приводится по Telemetry information guide. Transoma Medical. St. Paul., MN, USA, 2003.

стенка бедренной артерии плотно охватила ствол катетера. Проксимальную лигатуру снимают. Дистальную лигатуру завязывают. Концы средней лигатуры ещё раз обвязываются вокруг бедренной артерии. Для того, чтобы катетер оставался после операции в правильном положении и не перегибался, его необходимо подшить к окружающим тканям. Брюшная полость послойно ушивается нерассасывающимися нитями. Также производится ушивание раны в области бедра.

Описанная методика является стандартной, однако могут применяться различные её модификации в зависимости от условий задачи, от вида, размера животного и т.д. Например, корпус трансмиттера может быть помещён не в брюшную полость, а под кожу. Также катетер можно вводить непосредственно в аорту, пунктируя её. Однако последняя модификация является более опасной по сравнению с катетеризацией через бедренную артерию с точки зрения кровотечения.

На рис. 6 представлен фрагмент кривой артериального давления при мониторинге мыши.

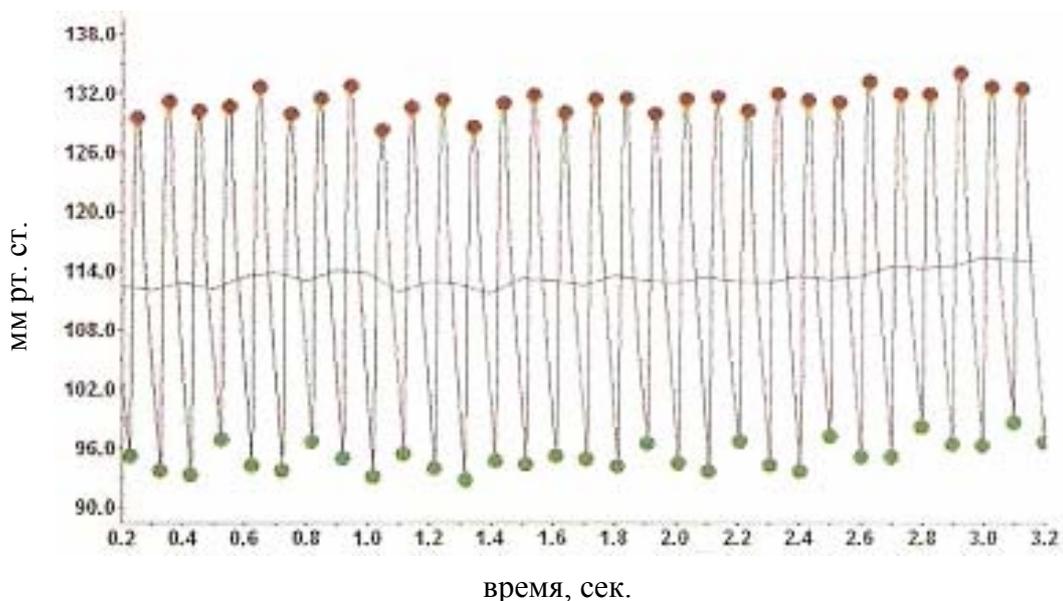


Рис. 6. Фрагмент кривой телеметрического мониторинга артериального давления мыши (Telemetry Times – a DSI Publication, 2005, Volume 20, Issue 2. P. 3)

4.1.1.8.2. *Техника имплантации трансмиттеров для регистрации биопотенциалов сердца*⁵. Трансмиттеры для регистрации ЭКГ фиксируются либо под кожей, либо проводятся через аорту в полость левого желудочка. Последняя методика является более сложной с точки зрения техники её выполнения, однако при внутрижелудочковой локализации электрода качество кривых ЭКГ значительно выше.

От правильной локализации электродов для снятия биопотенциалов сердца во многом зависит качество получаемых результатов при телеметрическом мониторинговании. Электроды должны быть расположены близко к поверхности сердца, вдоль его электрической оси, но, с другой стороны, по возможности на достаточном расстоянии от крупных скелетных мышц, также генерирующих электрические потенциалы. В этой связи имплантируемые электроды имеют неоспоримые преимущества по сравнению с обычными (которые накладываются на поверхность тела). Во-первых, вживляемые электроды контактируют с тканями, обладающими высокой степенью проведения электрических потенциалов. Во-вторых, отсутствует сопротивление, создаваемое кожей. В результате амплитуда ЭКГ-сигнала значительно увеличивается. Кроме того, при подкожном расположении электродов отсутствует раздражение, которое может быть вызвано в хроническом эксперименте при длительной аппликации электродов на поверхность кожи.

В конструкции большинства трансмиттеров предусмотрена одна пара электродов, при помощи которых можно соответственно мониторировать ЭКГ в одном из трёх стандартных отведений (I, II или III). При этом оптимальным как для визуального, так и для автоматизированного анализа ЭКГ у животных любых видов является II стандартное отведение. Во-первых, в этом отведении определяется максимальная амплитуда кривой. Во-вторых, II стандартное отведение позволяет лучше фиксировать такие параметры, как частота, правильность сердечного ритма, проводить диагностику некоторых морфологических изменений миокарда.

⁵ Описание методики приводится по *Dr. Craig Hassler, 2003.*

Для регистрации кривой II стандартного отведения рекомендуется расположить 2 электрода под кожей животного вдоль линии, соответствующей горизонтальной оси сердца. У собак первый электрод помещается в верхнем правом квадранте, а второй – в нижнем левом квадранте грудной клетки. Желательно даже имплантировать электроды под мышечный слой, но с осторожностью, не повредив при этом брюшину и плевру. Чем глубже будут расположены электроды, тем выше получится амплитуда сигнала. У крыс правый верхний электрод можно расположить в правой половине грудной клетки, а левый нижний – в левой половине передней брюшной стенки (рис. 7).

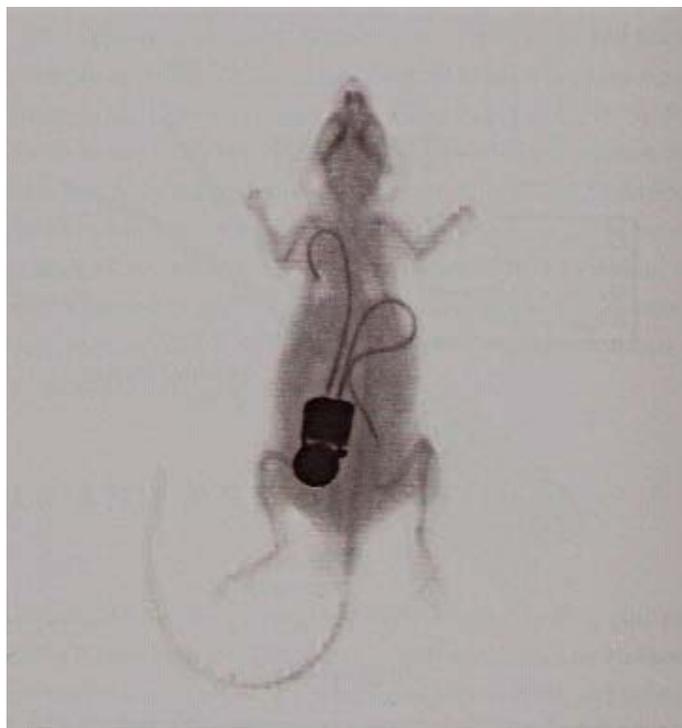


Рис. 7. Рентгеновский снимок крысы с имплантированным трансмиттером для мониторинга биопотенциалов сердца (по Klaas Kramer et al., 1998):

1 – корпус трансмиттера;

2, 3 – правый верхний и левый нижний электроды соответственно.

Следует также соблюдать полярность при наложении электродов. Отрицательный электрод располагают в проекции основания сердца (в верхнем правом квадранте), а положительный – в проекции верхушки сердца (в нижнем левом квадранте). При этом необходимо предварительно промаркировать электроды.

Если при повторной имплантации электродов полярность будет перепутана, её можно откорректировать, изменив соответствующие установки в программном обеспечении.

В том случае, если по условиям эксперимента требуется мониторировать одновременно у одного и того же животного и артериальное давление, и ЭКГ, целесообразно применять трансмиттеры, объединяющие в себе две функции.

Пример ЭКГ, полученной при телеметрическом мониторинге, изображён на рис. 8.

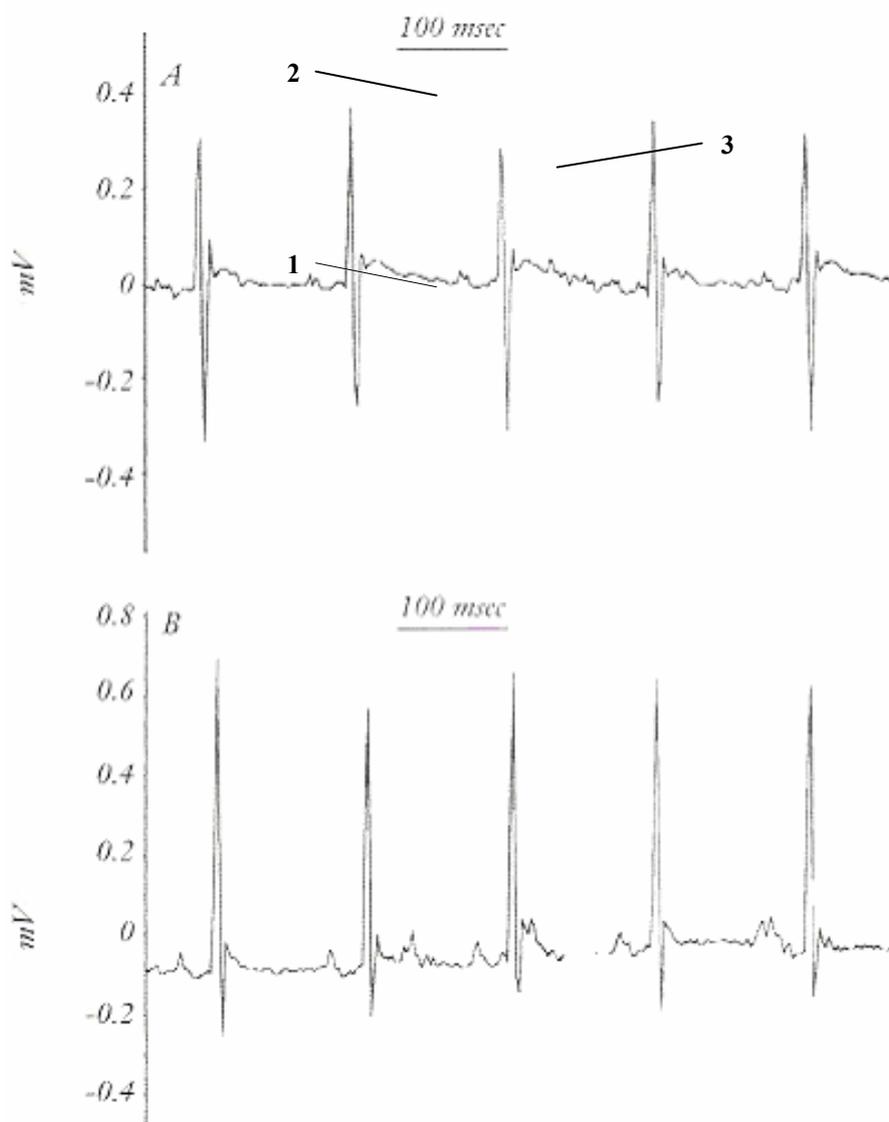


Рис. 8. Фрагмент ЭКГ, полученной при телеметрическом мониторинге мыши (по Klaas Kramer et al., 1993):

А – ЭКГ после операции по имплантации трансмиттера (мышь в состоянии наркоза);
В – ЭКГ той же мыши через 1 неделю после операции.

4.1.1.8.3. Мониторирование внутрижелудочкового давления. Катетер трансмиттера проводят в полость левого желудочка через аорту. Согласно методике, предложенной Sato K. и соавт.⁶, корпус трансмиттера помещают в искусственно созданную полость в области спины животного. Затем катетер трансмиттера проводят через подкожный туннель в область шеи. После этого выделяют общую сонную артерию, пунктируют её, предварительно наложив мягкий зажим на проксимальный конец. Далее через сонную артерию катетер проводят в полость левого желудочка и закрепляют его лигатурой. Операционные раны на спине и шее послойно ушивают. После имплантации датчика внутрижелудочковое давление можно мониторировать по меньшей мере в течение 2 недель без риска развития отрицательных изменений функции сердца.

4.1.2. Суточное мониторирование АД и ЧСС для определения функционального состояния организма

Последним достижением в суточном мониторировании является мульти-сенсорная система TM-2425/2025 (A&D Company, Япония), которая регистрирует в течение суток не только АД и ЭКГ, но и температуру окружающей среды, положение тела пациента, акселерацию (ускорение движения пациента), анализирует интервалограмму (рис. 9).



Рис. 9. Монитор суточный TM-2421
(производитель: фирма A & D Company Limited, Япония).

⁶ Sato K., Kandory H., Sato S. Evaluation of a new method using telemetry for monitoring the left ventricular pressure in free-moving rats. J. Pharmacol. Toxicol. Meth. 31: 191 – 198, 1994.

Система суточного мониторинга для измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений, существенно расширяющая возможности врача как при диагностике, так и при лечении артериальной гипертензии и гипотензии. Используется также для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии.

Приборы суточного мониторинга артериального давления обеспечивают регулярное в течение 24 часов его измерение и сохранение результатов на специальном носителе. Полученная информация может быть перенесена на компьютер, обработана с использованием специальной программы, а полученные результаты выведены на экран монитора и/или распечатаны в текстовом и графическом виде. Положительные стороны метода суточного мониторинга артериального давления в амбулаторных условиях:

- оценка уровня и колебаний артериального давления в течение 24 часов;
- диагностика «гипертензии белых халатов» (ситуационное повышение артериального давления во время посещения врача) и пограничной артериальной гипертензии;
- более точная оценка тяжести артериальной гипертензии (результаты тесно соотносятся (коррелируют) с выраженностью повреждений органов-мишеней (сердца, мозга, почек, глаз) и могут использоваться для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как среди пациентов с артериальной гипертензией, так и в целой популяции);
- более качественный подбор режима приема антигипертензивных препаратов и оценка длительности их лечебного эффекта (в первую очередь тех, которые назначаются раз в сутки).

Суточное мониторирование артериального давления - это неинвазивный метод непрерывной регистрации артериального давления в течение суток и более, как правило основанный на осциллометрическом аускультативном методе измерения АД.

4.1.2.1. Аускультативный метод.

- Во всем мире признан эталоном неинвазивного измерения АД как для диагностических целей, так и для верификации автоматических измерителей АД.

- Обладает повышенной устойчивостью к вибрациям и движениям руки.

Недостатком аускультативного метода являются чувствительность к внешним шумам, точности расположения микрофона над артерией. Необходим непосредственный контакт манжеты и микрофона с кожей пациента. Определение АД затруднено при слабых тонах Короткова, при выраженном "аускультативном провале" и "бесконечном тоне"

4.1.2.2. Осциллометрический метод. Осциллометрический метод может использоваться при высоком уровне шума.

- Показатели АД почти не зависят от разворота манжеты на руке и мало зависят от ее перемещений вдоль руки (если манжета не достигла локтевого сгиба).

- Возможно определение АД через тонкую ткань одежды, что не влияет на точность

Недостатком метода является относительно низкая устойчивость к вибрации и движениям руки

Методика представляет собой многочасовое наблюдение за уровнем АД и частотой пульса за любой промежуток времени. При этом можно судить о среднесуточных цифрах АД, средних значениях, суточном профиле, эпизодах повышения или снижения АД, перепад день-ночь, вариабельности артериального давления.

Преимущества перед обычным клиническим или казуальном измерении АД огромны – суточное мониторирование АД (СМАД) позволяет судить о суточном профиле АД, дает информацию об эпизодах повышения АД в периоды эмоционального или физического перенапряжения.

4.1.2.3. Показатели суточного мониторирования

4.1.2.3.1. Суточный индекс. Для нормального циркадианного ритма АД характерна степень его ночного снижения от 10 до 22%. При нарушении циркадианного ритма можно отметить лишь незначительное снижение уровня АД в ночное время или даже его повышение относительно дневных показателей. Статистический анализ данных суточного мониторирования АД позволил выделить несколько типов суточных кривых (рис. 10):

1. *Dippers* – лица с нормальным ночным снижением АД (на 10-22 %) – 60-80% больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

2. *Non-dippers* – лица с недостаточным ночным снижением АД (менее чем на 10%) – до 25% больных с эссенциальной АГ.

3. *Over-dippers* – лица с чрезмерным ночным падением АД (более чем на 22%) – до 20% больных с эссенциальной АГ.

4. *Night-peakers* – лица с ночной гипертензией, у которых ночное АД превышает дневное (показатель ночного снижения АД имеет отрицательное значение) – 3-5% больных с эссенциальной АГ.

С возрастом число лиц с нормальным ночным снижением АД уменьшается, у пожилых больных с эссенциальной АГ примерно 15% составляют *over-dippers* и примерно 50% – *non-dippers*.

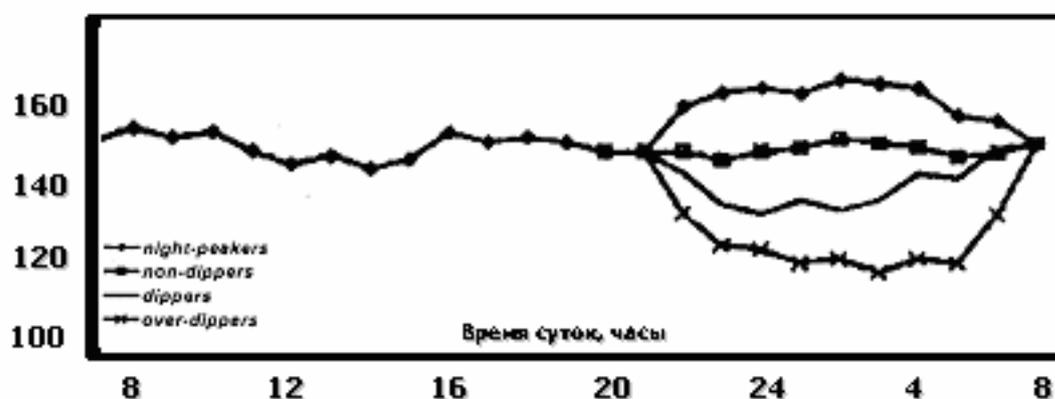


Рис. 10. Типы суточных кривых артериального давления (по F. Halberg, 1963).

Знание типа суточных кривых позволит использовать суточный индекс (степень ночного снижения) АД в качестве важного диагностического и прогностического критерия. Данный метод оценки в настоящее время общепризнан и может использоваться при определении функционального состояния.

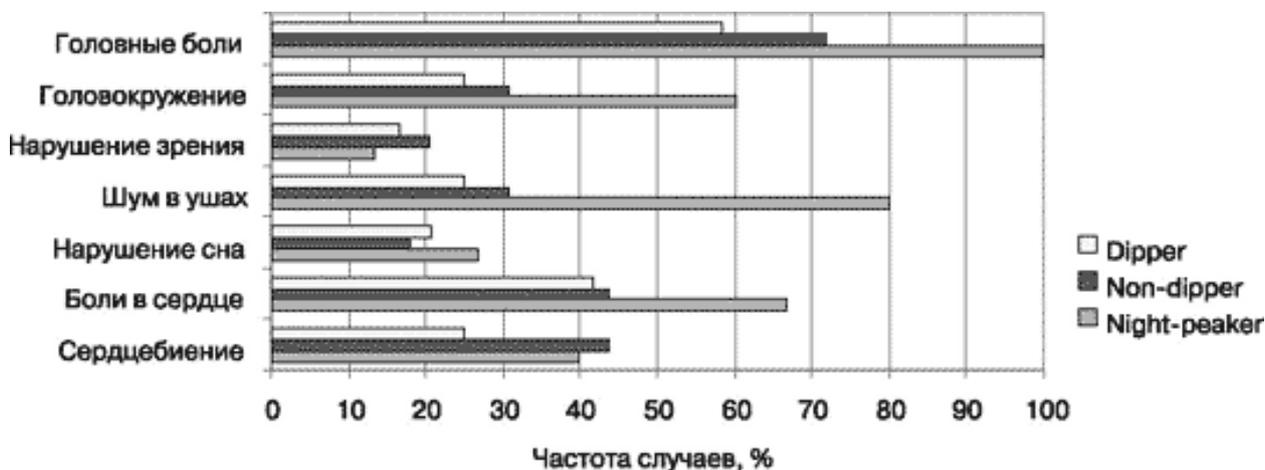


Рис. 11. Сравнительная характеристика жалоб больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от типа суточного ритма
(Автор: Ахметзянова Э.Х. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 3)

4.1.2.3.2. Вариабельность АД. Вариабельность АД - это отклонение АД от средней величины АД. Нельзя считать вариабельность за сутки в целом, так как тогда на показатель будет сильно влиять суточный ритм. Считается плохим диагностическим признаком сочетание низкой амплитуды суточного ритма и высокой кратковременной вариабельностью.

Повышенная вариабельность коррелирует с гипертрофией левого желудочка, тяжестью ретинопатии и с уровнем креатинина сыворотки.

Она бывает долговременная (сезонная, суточная) и краткосрочная (длительностью короче суток). Вариабельность АД может быть ритмичная (типа день-ночь) и неритмичная (например, при выполнении физической нагрузки).

Суточная вариабельность у здоровых людей в возрасте 20-60 лет составляет не менее 20% от среднего уровня систолического (диастолического) АД. Она увеличивается с возрастом за счет появления кратковременных колебаний. Ва-

риабельность систолического АД днем сильно зависит от деятельности пациента (в частности от физических и эмоциональных нагрузок). Если у больного имеется превышение хотя бы одного из четырех значений, то его относят к группе лиц с повышенной вариабельностью. Эффективная антигипертензивная терапия обычно приводит к уменьшению вариабельности АД. Если на фоне проводимого лечения наблюдается значительное увеличение вариабельности АД, результат лечения следует признать неудовлетворительным.

4.1.2.3.3. *Показатели нагрузки давлением*⁷. С целью количественной оценки эпизодов повышения АД используются показатели "нагрузки давлением". Они более точно, чем средние значения АД, характеризуют гипербарическую нагрузку на органы-мишени. Нагрузка давлением оценивается по следующим показателям:

- ***индекс времени (ИВ)*** – процент времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные интервалы (днем выше 140/90 мм рт. ст., ночью выше 120/80 мм рт. ст.); это время, в течение которого величины АД превышают пороговый уровень. Параметр рассчитывается в процентах к дневному, ночному или общему времени за сутки. Индекс времени отличается от индекса измерений тем, что учитывает время, прошедшее после одного измерения АД до следующего. Чаще всего норма индекса времени (измерений) устанавливается не более 10-20% (реже не более 25%), при этом стабильная артериальная гипертензия диагностируется при индексе не менее 50% (днем или ночью)

- ***индекс измерений (или процент превышения)*** – это количество измерений, в которых величины АД превышают пороговый уровень. Количество измерений определяется в процентах к общему числу измерений за анализируемый период (день, ночь или сутки в целом).

⁷ Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы) / Под ред. Г.Г.Арабидзе и О.Ю.Атьков. – М., 1997.

- *индекс площади (ИП)* – показатель "площади под кривой" СПАД (площадь фигуры, ограниченная кривой повышенного АД и верхней границей нормального АД)⁸.

В многочисленных исследованиях доказано, что показатели "нагрузки давлением" являются важными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений АГ. Показатель «нагрузки давлением» ИВ, который рассматривается некоторыми авторами как основной предиктор различных осложнений АГ, включая раннее развитие гипертрофии миокарда и сосудистой стенки. Частота и выраженность поражения органов-мишеней на фоне АГ повышается с увеличением "площади под кривой" АД.

Показана более тесная корреляционная связь между индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), диастолической функцией левого желудочка, размерами левого предсердия и нагрузкой давлением, чем со среднесуточными и клиническими значениями АД [25, 26].

4.1.2.3.4. Утренний подъем АД⁹. Фрамингемское эпидемиологическое исследование показало, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы (с 7.00 до 9.00 ч), минимального риска – на период с 9.00 до 13.00 ч. Риск внезапной смерти в утренние часы в среднем на 70% выше по сравнению с остальным периодом суток. Выявлено также, что пик развития мозговых инсультов, как ишемических, так и геморрагических, приходится на утро (между 8.00 и 12.00 ч утра). При этом на частоту развития инсультов не влиял прием антикоагулянтов, аспирина и дипиридамола. Частота развития инфаркта миокарда у всех групп обследованных (молодых, пожилых, женщин и

⁸ White W. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. Ibid 1991; 9 (Suppl. I): 27-32, White W. Accuracy and analysis of ambulatory blood pressure monitoring data. Clin Cardiol 1992; 15 (Suppl. II): S10-3.

⁹ Цитирую по: Л.Г.Ратова, В.В.Дмитриев, С.Н.Толпыгина, И.Е.Чазова. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. // Артериальная гипертензия. – 2001. – Т 3. – N 13.

мужчин, с предшествующей историей ИБС и без анамнеза ИБС) также имеет пик в утренние часы. У пациентов со стабильной стенокардией до 40% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда приходится на период с 6.00 до 12.00 ч и составляет 46% всего времени ишемии за сутки. В период с 6.00 до 12.00 ч утра наблюдаются резкий подъем АД, повышение сосудистого тонуса, которые совпадают с нейрогуморальными изменениями. Это время является также единственным периодом в течение суток, когда наблюдаются повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности. В утренние часы отмечается физиологическая активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, рост симпатической и снижение парасимпатической активности. Таким образом, выраженное повышение АД в утренние часы в сочетании с нейрогуморальными изменениями может являться триггером каскада хорошо известных процессов, неблагоприятных в плане сердечно-сосудистых осложнений.

АД достигает минимума около 3.00 ч ночи, плавно нарастает до 5.00 ч утра и начинает резко увеличиваться примерно за час до пробуждения. Установлена схожесть профиля АД в утренние часы у нормотоников и гипертоников. Однако для больных АГ характерны большие величина (ВУП) и скорость утреннего подъема (СУП) АД. Максимальная величина утреннего подъема АД отмечается у больных с выраженным ночным снижением АД, а минимальная – у больных с ночной гипертонией.

4.1.2.3.5. Индекс времени гипотонии. Это показатель, позволяющий оценить частоту эпизодов гипотонии и определяющийся как процент измерений ниже определенных значений. Гипотонические состояния могут стать причиной синкопальных состояний. У больных АГ причиной развития гипотонии может быть неадекватная антигипертензивная терапия либо чрезмерное снижение АД во время купирования гипертонического криза.

Данные исследований позволяют рассматривать частоту эпизодов гипотонии в качестве одного из критериев безопасности антигипертензивной терапии

в связи с возможностью развития ишемических (гипоперфузионных) осложнений со стороны сердца и головного мозга при резком и/или чрезмерном снижении АД.

Критерием диагностики гипотензивных состояний при СМАД можно считать для среднесуточного АД – ниже 97/57 мм рт. ст., для дневного – 101/61 мм рт. ст., для ночного – 86/48 мм рт. ст. [43]. Однако возможно развитие гипотонии и при значениях АД, превышающих эти показатели, поэтому для определения границ гипотонии у больных АГ необходимо учитывать уровень исходного АД и среднесуточного АД. Необходимо определять количество эпизодов гипотонии, их продолжительность, связь с нагрузками и сопутствующую им клиническую симптоматику. Оценка индекса гипотонии особенно важна у овердипперов, так как дальнейшее снижение ночного давления у них потенциально опасно развитием гипоперфузионных осложнений.

Обнаружено, что при пробуждении и вставании уровень норадреналина повышается на 180%, адреналина – на 46%.

Выявление недостаточного ночного снижения АД не свидетельствует однозначно о наличии одной из перечисленных патологий, но частота ее встречаемости значительно выше, чем у пациентов со снижением АД в пределах нормы.

Избыточное снижение АД ночью тоже не хорошо. У больных с чрезмерным падением АД в ночные часы значительно чаще ночью наблюдаются эпизоды безболевой ишемии миокарда и нарушения мозгового кровообращения. Данные осложнения чаще встречается у больных с гипертонической болезнью и ИБС на фоне лечения пролонгированными антигипертензивными препаратами.

Таким образом, недостаточное ночное снижение АД, появление устойчивых ночных подъемов АД, а также избыточное ночное снижение АД, потенциально опасны, как факторы повреждения органов- мишеней, миокардиальных и церебральных «катастроф».

Использование амбулаторного мониторинга АД в оценке антигипертензивного эффекта препаратов СМАД позволяет более полно и достоверно, чем оценка клинического АД, изучить эффективность

чем оценка клинического АД, изучить эффективность антигипертензивной терапии и ее влияние на АД в течение суток. Доказано, что снижение клинического АД при приеме плацебо объясняется естественной вариабельностью АД и привыканием пациента к врачу, при этом СМАД демонстрирует только незначительное снижение АД во время постановки монитора и неизменность всех показателей по сравнению с исходными. В то же время у некоторых пациентов, не демонстрирующих снижение клинического АД на фоне антигипертензивной терапии, выявлено снижение средних значений и СПАД в результате исключения эффекта "белого халата". Таким образом, СМАД является наиболее информативным методом контроля качества антигипертензивной терапии. Требования к антигипертензивной терапии сформулированы ведущими специалистами в области суточного мониторирования АД¹⁰. С точки зрения влияния на суточный ритм АД "оптимальная" антигипертензивная терапия должна обеспечивать: эффективный 24-часовой контроль АД при однократном приеме и снижение нагрузки давлением; "мягкую" гипотензивную активность со снижением вариабельности АД; снижение нагрузки давлением, и в первую очередь нагрузки САД, в ночные часы; увеличение выраженности суточного ритма АД у части пациентов с исходно сниженной СНС, сохранение ритма у пациентов с нормальным СНС и снижение СНС у пациентов с исходно повышенной СНС; ослабление волны роста давления в утренние часы, которая ассоциируется с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений. В современной клинической практике предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия, назначаемым 1 раз в сутки. СМАД позволяет оценить антигипертензивную эффективность препарата в течение суток, установить оптимальные промежутки между приемами препарата. Для этого рассчитывается ряд показателей, характеризующих продолжительность и стабильность антигипертензивного эффекта.

¹⁰ Meredith P, Perloff D, Manchia G, Pickering T. Blood pressure variability and its implication for antihypertensive therapy. Blood Press 1995; 4: 5-11.

4.1.3. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Применение описанных выше телеметрических методик, связанных с вживлением трансммиттеров в организм, по понятным соображениям возможно только в эксперименте на животных. Правда, в настоящее время уже ведутся работы по созданию приборов для мониторирования внутрижелудочкового давления у человека. Вместе с тем очевидно, что использоваться подобное оборудование будет исключительно в клинике, и то по особым показаниям.

Таким образом, для исследования хроноструктуры сердечно-сосудистой системы человека необходимо прибегать к альтернативным методикам функциональной диагностики, которые должны отвечать главному требованию – *отсутствию инвазивности*. В этой связи мы считаем вполне обоснованным использование двух методик:

1 – осциллометрическое измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений;

2 – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (холтеровское мониторирование) имеет ряд существенных преимуществ. Во-первых, традиционная процедура регистрации ЭКГ не даёт полноценной информации о состоянии сердца пациента, так как запись ведётся в течение нескольких секунд и в состоянии покоя. Холтеровское мониторирование проводится в течение 24 часов и позволяет установить наличие скрытых (латентных) признаков неблагополучия. Во-вторых, холтеровское мониторирование, хоть и называется суточным, тем не менее, в хронобиологических исследованиях мы можем в зависимости от условий задачи увеличить время регистрации на любой срок. В-третьих, современные холтеровские системы позволяют учитывать влияние на сердечную деятельность всевозможных внутренних и внешних факторов, таких как увеличение физической активности, психоэмоциональный стресс, приём лекарственных препаратов и т.д. При этом пациент сам отмечает факт воздействия и время его появления в журнале событий.

Следует отметить, что внедрение холтеровского мониторирования в хрономедицинские исследования представляет собой инновационный методический подход. Приведём такой пример. В клинике Хёнигсдорф Свободного университета г. Берлин, оснащённой по последнему слову техники, суточное мониторирование ЭКГ давно стало рутинной диагностической процедурой. Так, каждому вновь госпитализированному кардиологическому больному на 1 сутки устанавливают холтеровский рекордер. Однако результаты исследования используются лишь для выявления латентных признаков сердечной патологии и практически не учитываются в хронодиагностике, а также с целью расчёта рационального времени введения лекарственных препаратов с учётом его фармакодинамики. Вместе с тем анализ ритмических закономерностей изменения функции сердечно-сосудистой системы, выявление времени суток, в которое у конкретного пациента наблюдается ухудшение показателей работы сердца, можно использовать в качестве основы для хронотерапии, т.е. медикаментозного лечения, учитывающего индивидуальные особенности хроноструктуры организма. Более того, если совместить холтеровское мониторирование с определением содержания лекарственных препаратов в крови методом капиллярного электрофореза, о котором пойдёт речь далее в этой главе, можно было бы коренным образом пересмотреть существующие стандарты медикаментозного лечения пациентов. В этом случае мы могли бы выбирать оптимальное время для введения необходимых медикаментов.

4.1.3.1. Принципы суточного мониторирования по Холтеру

4.1.3.1.1. Устройство системы холтеровского мониторирования ЭКГ.

Любая система холтеровского мониторирования ЭКГ состоит из двух основных компонентов:

1 – носимая часть – рекордер – портативное устройство, осуществляющее снятие биопотенциалов сердца и запись кривой в непрерывном 24-часовом режиме;

2– стационарная часть – персональный компьютер с установленным программным обеспечением, с помощью которого производится последующий автоматический анализ данных, перенесённых на жёсткий диск компьютера с рекордера.

4.1.3.1.2. Суточная запись ЭКГ. Рекордеры. Сам процесс регистрации ЭКГ в двадцатичетырёхчасовом режиме осуществляется при помощи специальных портативных регистраторов – рекордеров (рис. 12).



Рис. 12. Портативный регистратор для 24-часового мониторинга ЭКГ по Холтеру (производитель: фирма Schiller, Швейцария);
источник: <http://www.schiller.ru>

Современные твердотельные рекордеры имеют небольшой размер (10x15x2 см) и вес (около 110 – 150 г), что делает их практически незаметными для пациента во время ношения. В настоящее время многие рекордеры имеют графический жидкокристаллический экран для предварительного просмотра электрокардиограммы пациента до начала регистрации. Это позволяет контролировать правильность аппликации электродов, а в случае необходимости даёт возможность скорректировать их локализацию на теле обследуемого.

В зависимости от модификации рекордеры могут быть двухканальными, трёхканальными, двенадцатиканальными и позволяют регистрировать ЭКГ соответственно в двух, трёх, двенадцати отведениях. Для проведения хронокардиологических исследований вполне достаточно иметь трёхканальные рекорде-

ры. Приборы основаны на биполярном принципе отведений: одно положительное и одно отрицательное отведение для каждого канала.

Запись данных производится на модуль памяти, который представляет собой жёсткий диск объёмом до 8 Мб.

После того как мониторинг завершён, производится передача данных с регистратора (рекордера) на жёсткий диск персонального компьютера. Для этого используется специальный кабель. Сама операция занимает около 3-х минут.

4.1.3.1.3. Компьютерная обработка данных. Анализ электрокардиограммы производится с использованием специальной холтеровской программы, которая предварительно устанавливается на компьютер. Программа включает в себя несколько составных частей:

- программа измерения сегментов ST,
- программа построения и измерения шаблонов QRS,
- программа построения и измерения шаблонов ТМ,
- программа шаблонов пейсмекера РМ,
- программа вариабельности RR.

Холтеровская программа содержит несколько окон с разными аналитическими функциями:

- окно просмотра событий,
- окно ритма,
- окно гистограмм: здесь отображается график событий за весь период мониторинга,
- окно изменения сегмента ST,
- окно масштаба: позволяет увеличить необходимый фрагмент ЭКГ для детального анализа.

Анализ данных, отображённых в каждом из указанных окон, позволяет оценить интересующий нас тренд (тренд ритма, тренд сегмента ST и др.).

Программы построения шаблонов (QRS, ТМ) идентифицируют комплексы ЭКГ, имеющие аналогичную форму (нормальные, патологические, с помехами и т.д.) и группируют их в виде шаблонов.

Программа шаблонов пейсмекера предназначена для анализа импульсов искусственного водителя ритма.

Программа variability RR даёт возможность обнаружить повышенный риск пароксизмальной тахикардии и внезапной остановки сердца в основном у больных, перенесших инфаркт миокарда, а также страдающих сахарным диабетом. Установлено, что при длительном мониторинге ЭКГ имеется некоторая variability интервалов RR, сокращение которой ниже 50 мс свидетельствует об увеличении вероятности развития пароксизмальной тахикардии, остановки сердца либо нарушения равновесия функции симпатической и парасимпатической систем.

Таковы основные принципы применения методов функциональной диагностики в хронокардиологии.

4.2. Биохимические методы исследования

В живых системах колебания различных биохимических показателей подвержены влиянию биоритмов, а также может быть связано с воздействием магнитного поля Земли и Солнца. В этой связи мониторинг определённых метаболитов организма имеет чрезвычайно высокую ценность для хронобиологии и хрономедицины. Вместе с тем применение биохимических методов исследования имеет и ряд ограничений. Во-первых, многократное в течение длительного периода времени взятие анализов у одного и того же индивидуума представляется возможным не во всех случаях, особенно если речь идёт об анализе крови как процедуре инвазивной. Во-вторых, биохимические методики должны быть при высокой чувствительности относительно простыми и не требующими существенных затрат времени на их проведение. Наконец, каждое единичное измерение какого-либо биохимического показателя является меро-

приятием дорогостоящим, а в данном случае исследователь не должен быть особенно стеснён в количестве производимых им измерений.

Между тем в последние годы получает всё большее распространение относительно новый метод количественного анализа ионных и молекулярных компонентов в жидких средах – *капиллярный электрофорез (КЭ)*, который, на наш взгляд, в основном позволяет преодолеть те препятствия, которые стоят на пути внедрения биохимических методов в хронобиологические исследования.

4.2.1. Капиллярный электрофорез¹¹

Электрофорез представляет собой явление, при котором происходит разделения компонентов сложных смесей, основанное на способности отдельных заряженных коллоидных частиц двигаться с разной скоростью при воздействии внешнего электрического поля.

Электрофорез стал широко применяться в исследовательской работе после того, как в качестве неконвективной среды было предложено использовать полиакриламидные гели (так называемый гель-электрофорез). Однако у данной методики есть существенный недостаток: на постановку реакции требуется довольно много времени. Кроме того, имеются определённые сложности в детекции компонентов пробы после их разделения.

В начале 80-х годов XX в. Йоргенсоном и Лукасом было показано, что электрофоретическое разделение можно выполнять, используя кварцевые капилляры, имеющие внутренний диаметр в несколько десятков мкм. С этого времени начинает развиваться новая перспективная модификация электрофореза – так называемый капиллярный электрофорез (КЭ).

Капиллярный электрофорез¹² – это метод разделения, реализуемый в капиллярах и основанный на различиях в электрофоретических подвижностях заряженных частиц, как в водных, так и в неводных буферных электролитах.

¹¹ Описание методики приводится по *Н.В.Комаровой Н. В., Каменцеву Я. С., 2006*

4.2.1.1. Преимущества капиллярного электрофореза:

1– простота выполнения подготовки пробы (сводится к фильтрованию и дегазированию) и самого анализа;

2– высокая эффективность разделения – сотни тысяч теоретических тарелок;

3– на проведение отдельного анализа не требуется много времени;

4– используемые реактивы не являются дорогостоящими и требуются в очень малых количествах (микролитры), что сводит себестоимость методики к минимуму; это особенно важно в хрономедицинских исследованиях, где биохимические показатели необходимо определять многократно и довольно часто у одного и того же индивидуума;

5– при корректной работе с капилляром последний может прослужить довольно долго без замены; таким образом, метод не требует дорогостоящего технического обслуживания;

6– возможность разработки дополнительных методик для определения концентрации интересующих исследователя метаболитов на базе уже имеющегося оборудования;

7– возможность биохимической детекции веществ в разных биологических жидкостях: плазме крови, моче, слюнной жидкости.

Капиллярный электрофорез является родственной методикой по отношению к хорошо известной и широко распространённой *ВЭЖХ – высокоэффективной жидкостной хроматографии*. В обоих случаях в основе метода лежит разделение компонентов движущейся жидкой среды с последующей детекцией сигнала.

Капиллярный электрофорез можно использовать как для качественного, так и для количественного анализа сложных жидких смесей.

¹² Н.В.Комарова Н. В., Каменцев Я. С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» — СПб.: ООО «Веда», 2006

В последние годы КЭ стал активно распространяться в России, так как появилось предприятие, наладившее серийный выпуск соответствующего оборудования (система капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ», рис. 13), а также разрабатывающее уникальные методики для определения конкретных веществ по заказу лабораторий и исследовательских коллективов.



Рис. 13. Система капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ-105М» (производитель – научно-производственная фирма аналитического приборостроения «Люмэкс»); источник: <http://www.lumex.ru>

4.2.1.2. Теоретические основы КЭ. Основным звеном системы является кварцевый капилляр, который имеет длину 30 – 100 см и внутренний диаметр 50 или 75 мкм. Капилляр заполняется раствором электролита, после чего в него вводится микроскопический объём исследуемого раствора (не более 2 нл). Далее к концам капилляра прикладывается электрическое поле высокого напряжения, в результате чего возникает поток частиц смеси, но скорость их движения будет разной. Это приводит к тому, что данные молекулы и ионы достигают области детекции в разное время, что фиксируется в виде пиков на электрофореграмме. Количественная оценка (определение концентрации вещества) производится на основании измерения высоты или площади пиков.

На внутренней поверхности капилляра при взаимодействии силосановых групп кварца с молекулами воды образуется двойной электрический слой (ДЭС), обуславливающий скольжение жидкости в определённом направлении

(в направлении катода) при наложении на капилляр электрического поля. При этом создаётся так называемый *электроосмотический поток (ЭОП)*.

При введении пробы в капилляр со стороны анода её компоненты также начинают двигаться в сторону катода, увлекаемые электроосмотическим потоком. Поскольку проба включает в себя разные молекулы, имеющие отличную друг от друга электрофоретическую подвижность, то двигаться по капилляру они будут с разной скоростью и, соответственно, в разное время будут достигать детекционной зоны. Следует отметить, что частицы пробы, заряженные положительно (катионы), имеют скорость, превышающую скорость ЭОП. Анионы, напротив, имеют меньшую по сравнению с ЭОП скорость, поэтому они оказываются в зоне детекции в последнюю очередь. Нейтральные частицы двигаются со скоростью, равной ЭОП.

При электрофорезе практически вся энергия, освобождающаяся при прохождении тока через буферный раствор (электролит), превращается в тепло. В этой связи во время работы может очень быстро произойти перегревание капилляра и выход его из строя. Проще говоря, жидкость внутри капилляра может закипеть. Чтобы этого не произошло, необходимо соблюдение двух основных условий:

1 – концентрация вещества в растворе электролита должна быть достаточно высокой, чтобы создать высокое сопротивление.

2 – в конструкции системы капиллярного электрофореза необходимо наличие устройства, охлаждающего капилляр.

Раствор электролита в капилляре следует менять, как минимум, после каждого 3-го анализа, поскольку в процессе работы довольно быстро происходит исчерпание его буферной ёмкости. Если не следовать этому правилу, результаты могут оказаться некорректными.

4.2.1.3. Виды капиллярного электрофореза. Существует два основных варианта капиллярного электрофореза: *капиллярный зонный электрофорез (КЗЭ)* и *мицеллярная электрокинетическая хроматография*.

Капиллярный зонный электрофорез позволяет разделять только заряженные компоненты пробы (ионы). Нейтральные частицы, не обладающие самостоятельной электрофоретической подвижностью, переносятся пассивно за счёт ЭОП и, следовательно, не могут быть разделены на отдельные зоны, регистрируемые в виде пиков на электрофореграмме. Катионы пробы движутся быстрее, нежели ЭОП, поэтому они достигают зоны детекции раньше, чем частицы основного электролита. Органические анионы, напротив, приходят позже.

Для измерения содержания неорганических анионов, имеющих скорость движения, большую ЭОП, но двигающихся в противоположном направлении, требуется изменить полярность электродов, а также добавить в буферный раствор какое-либо катионное ПАВ с тем, чтобы не произошло изменение направления ЭОП. В этом случае анионы будут достигать зоны детекции раньше, чем компоненты основного электролита, и мы получим соответствующую электрофоретическую картину.

Таким образом, заранее устанавливая необходимый режим, мы можем при помощи КЗЭ определять в пробе содержание катионов, органических и неорганических анионов.

Мицеллярная электрокинетическая хроматография даёт возможность разделения не только ионов, но также нейтральных (незаряженных) компонентов. При этом в данной методике сочетаются два механизма: электрофорез и хроматография. В раствор ведущего электролита добавляют поверхностно активное вещество (как правило, анионное) в избыточной концентрации, в результате чего образуются отрицательно заряженные мицеллы и небольшое количество мономерных молекул поверхностно-активного вещества. При наложении электрического поля возникает два противоположно направленных потока: ЭОП (направлен к катоду) и мицеллярный поток (направлен к аноду). Если в нашей пробе содержатся незаряженные компоненты, то, двигаясь за счёт ЭОП от анода к катоду, они будут сталкиваться с мицеллярным потоком отрицательно заряженных частиц, что приведёт к распределению их на отдельные зоны, кото-

рые опять же будут в разное время проходить через детекционную зону, формируя пики на электрофореграмме.

4.2.1.4. Подготовка к анализу. Подготовка к измерению складывается в основном из двух мероприятий:

1. Подготовка пробы.
2. Кондиционирование капилляра.

Подготовка пробы для капиллярного электрофореза представляет собой довольно простую процедуру и заключается в основном в фильтровании и дегазировании нативной биологической жидкости. Фильтрование следует выполнять с использованием специальных полимерных фильтров типа «Владипор» (обычно такие фильтры входят в комплект системы КЭ, в частности системы «КАПЕЛЬ»). Применение бумажных фильтров недопустимо, так как возможно попадание частичек фильтра в пробу. Дегазирование необходимо по причине того, что пузырьки газа способны прервать электрическую цепь, а также повысить амплитуду шума базовой линии, что ухудшает детекцию пиков. Дегазирование производится вакуумированием в вакуум-экстракторе в течение 10 – 15 мин либо центрифугированием при 5 – 7 000 об/мин в течение 3 мин.

Кондиционирование капилляра заключается в последовательной промывке просвета капилляра раствором кислоты, водой, раствором щёлочи, снова водой и, наконец, раствором ведущего электролита. Кислота отмывает капилляр от многовалентных катионов, щёлочь – от примесей, на которые не действует кислота. При этом под действием воды происходит отмывание капилляра от кислоты и щёлочи, а также гидролиз силоксановых групп кварцевой стенки капилляра. Если кондиционирование проведено корректно, то время прихода контрольных и тестовых веществ в область детекции не будет меняться при повторных опытах. Также постоянными должны оставаться высота и площадь пиков, что гарантирует достоверность и точность дальнейших измерений.

4.2.1.5. *Способы ввода пробы.* После того, как произведена подготовка пробы и кондиционирование капилляра, можно приступить к измерению. Существует 3 способа введения пробы в капилляр:

1. Гидродинамический.
2. Электрокинетический.
3. Гидростатический.

На практике применяются два первых способа. Гидродинамическое введение пробы реализуется за счёт повышения давления в сосуде для пробы или, напротив, понижения давления в концевой части капилляра. Электрокинетический способ ввода пробы основан на том, что при наложении высокого напряжения на электроды создаётся ЭОП, который увлекает частицы исследуемого раствора в капилляр.

Следует ещё раз подчеркнуть, что для выполнения анализа при КЭ требуется минимальное количество исследуемого вещества (пробы).

4.2.1.6. *Детектирование* при КЭ может осуществляться самыми разными способами, такими как прямая или косвенная фотометрия, прямая или косвенная флоуметрия, масс-спектрометрия, радиометрия и т.д. В системах КЭ серии «КАПЕЛЬ» применяется *фотометрическое детектирование*. При этом в более ранних моделях прибора (КАПЕЛЬ-103Р, -103РТ, -104Т) используются детекторы с фиксированной длиной волны (в качестве источника света используется ртутная, кадмиевая или цинковая лампа). Последние модели («КАПЕЛЬ-105» и «КАПЕЛЬ-105М») имеют более широкие возможности, поскольку в них применяются детекторы с изменяемой длиной волны (например, на основе дейтериевой лампы с длиной волны от 190 до 350 нм). Сам детектор устанавливается обычно ближе к концевой части капилляра.

4.2.1.7. *Регистрация и математическая обработка данных.* Практически все современные системы КЭ снабжены аналогово-цифровыми преобразователями, которые, оцифровывая сигнал детектора, отправляют его в персональный

компьютер. В последнем с помощью специально разработанных программ производится построение кривых с пиками (электрофореграмм). В качестве примера приводим электрофореграмму, отражающую содержание белков в плазме крови (рис. 14).

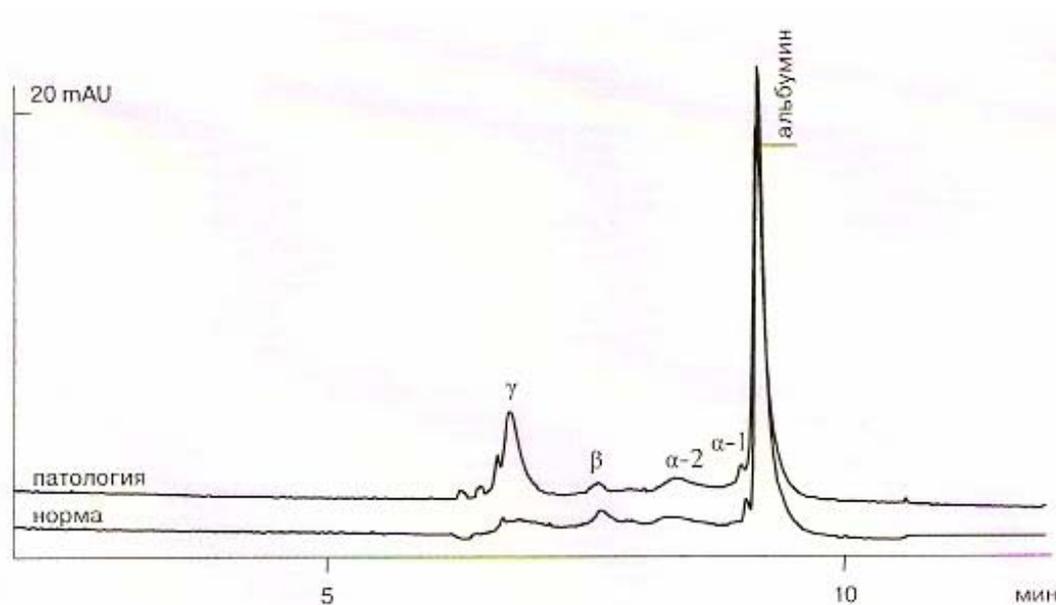


Рис. 14. Электрофореграмма плазмы крови в норме и при патологии (миелома).

Альбумин и глобулины

Авторы: Козлов А.В., Королёва Е.М., г. Санкт-Петербург

Кроме того, программное обеспечение позволяет измерять высоту пиков и площадь под ними, т.е. количественный анализ. Как и при высокоэффективной жидкостной хроматографии, высота или площадь пика прямо пропорциональна концентрации вещества, соответствующего данному пику.

Описанные в настоящей главе методики позволяют проводить исследования согласно многочисленным схемам, которые можно индивидуально разработать под конкретную задачу. Приведём несколько возможных вариантов:

1. Холтеровское мониторирование пациента в течение суток и параллельный анализ белкового и электролитного состава слюнной жидкости методом капиллярного электрофореза с интервалом 3 часа.

2. Осциллометрическое мониторирование артериального давления в течение 7 дней с параллельным анализом белкового и электролитного состава слюнной жидкости с интервалом 3 часа.

3. Телеметрическое мониторирование животного в течение нескольких суток с параллельным определением содержания белков и электролитов плазмы и (или) слюнной жидкости с интервалом 3 часа.

4. Телеметрическое мониторирование животного в течение нескольких суток с параллельным введением лекарственного препарата и анализом его фармакодинамики методом капиллярного электрофореза.

Данные схемы, безусловно, являются весьма приблизительными. Конечно, существуют некоторые принятые стандарты в хронокардиологии, касающиеся, в частности, сроков исследования. Так, по мнению Ф. Халберга, осциллометрическое мониторирование сердца необходимо проводить минимум в течение 7 суток. Однако в каждом конкретном случае схема исследования формируется индивидуально.

4.3. Резюме

В заключение следует сказать несколько слов о перспективах методологического обеспечения хрономедицинских исследований. Как уже указывалось ранее, для выявления ритмических закономерностей различного уровня требуется проведение как можно более длительного мониторирования. В этом случае появляется возможность поиска многолетних биоритмов, разработки схем рациональной хронической терапии заболеваний, основывающейся на индивидуальной хроноструктуре организма. Кроме того, именно для хронопатологических исследований имеет колоссальное значение объём выборки: чем он больше, тем более ценным является результат. Наконец, для того чтобы учитывать влияние гелио-геомагнитных факторов, климатических особенностей (а для хронопатологии это имеет чрезвычайно важное значение), необходимо по возможности проводить аналогичные исследования параллельно в различных точ-

ках земного шара. Подобные задачи на современном этапе технологического развития решить можно. Но для этого необходимо проводить работу по следующим направлениям:

1. Подготовка научных коллективов по соответствующей квалификации для работы в разных странах мира. В этой связи преподавание курса «Телеметрическое мониторирование в патофизиологии сердца и хронокардиологии» преследует именно эту цель.

2. Внедрение в исследовательских процесс телекоммуникационных и телемедицинских технологий. Для оперативной обработки широких массивов данных требуется развивать телемедицинский подход, при котором мониторирование ведётся сразу в нескольких географических областях, а данные стекаются в аналитические центры за счёт использования современных средств связи, прежде всего Интернета.

В настоящее время телемедицина уже активно развивается в клинике, что позволяет врачу получать данные функционального исследования больных, находящихся вдали от стационара, и проводить их консультирование в режиме «on-line». В области фундаментальных исследований данный подход лишь начинает своё развитие, но также крайне необходим на современном этапе, и мы надеемся, что телеметрическое, холтеровское, осциллометрическое мониторирование вкупе с необходимыми биохимическими тестами создаст методическую базу для широкомасштабных хрономедицинских исследований сердечно-сосудистой системы.

ГЛАВА 5

СПЕКТР БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

5.1. Виды биологических ритмов

Жизнедеятельность организмов регулируется сложной конstellацией биоритмов различной длительности. Выделяют следующий *спектр биологических ритмов*:

5.1.1. *Околосекундные (с периодом около 1-й секунды)*. Примером такого ритма является циклическая активность сердца, заключающаяся не только в периодической смене систолы и диастолы, но и в циклическом протекании биохимических и биофизических процессов в миокарде. На протяжении секунды в сердечной мышце происходит существенное изменение концентрации АТФ. Изменение нервной деятельности, регистрируемое на электроэнцефалограмме, колебания реснитчатого эпителия и др.

5.1.2. *Околominутные (с периодом около 1-й мин.)*. К биоритмам этого типа относятся, например, циклические изменения электрической активности сердца, регистрируемые на электрокардиограмме.

5.1.3. *Околочасовые (циркаоранны – с периодом около 1-го часа)*, как, например, ритм активности мозга, концентрации гормонов в крови, синтеза и выделения слюны, секреции ферментов поджелудочной железы и желчи, сокращений желудка и кишечника.

5.1.4. *Многочасовые (ультрадианные- с периодом 3 - 20 часов)*, как, например, динамика общего билирубина и трансаминазы в сыворотке крови.

Поскольку в генетической памяти биосистем сохраняются временные параметры их организации в период их возникновения, когда сутки равнялись 8 часам, то в определенных, чаще патологических и экстремальных условиях

биосистемы могут возвращаться как бы к гармонии реликтовых биоритмов, сохранившихся в чистом виде лишь у прокариот. Известно, что при стрессах, дезадаптациях и хронических заболеваниях возникают ультрадианные составляющие суточных ритмов¹³.

5.1.5. Околосуточные (циркадианные - с периодом от 20 до 28 часов). Это - главные биоритмы организма, характерные как для него в целом, так и для деятельности практически всех его органов и систем. Циркадианные ритмы играют роль общего начала в целостной системе организма, выступая в качестве дирижера всех его колебательных процессов, и отличаются признаками всеобщности и необходимости, т.е. говорят о законе циркадианности. Другими словами, циркадианные ритмы играют системообразующую роль, направленную на объединение частных ритмических процессов, присущих различным морфофункциональным структурам, в единую колебательную систему.

В настоящее время у человека установлено более 1000 физиологических функций, имеющих циркадианную ритмичность. В циркадианных ритмах поражает их всеобщая универсальность, закономерность и строгая устойчивость, но в то же время, оценивая колебания циркадианных ритмов, можно отметить, что: «Наиболее интригующей загадкой биоритмологии является вопрос, почему ритмы, согласовывающие жизнедеятельность организмов с «хронометром», точным до долей секунды (астрономические сутки), сами имеют систематическую «погрешность» до нескольких часов?»¹⁴. Можно предположить, что именно эта «погрешность» дает возможность согласовывать между собой биоритмы различных функций. Возникновение своеобразного «тремора» биоритмов позволяет подстраивать систему к широкому диапазону постоянно возникающих изменений внешней среды (в том числе и ритмических изменений).

¹³ Сорокин А.А. Ультрадианные составляющие при изучении суточного ритма. Генезис и физиологическое значение. // Препринт Ин-та физиол. и экспер. патол. высокогорья АН Кирг. ССР. – Фрунзе: Илим, 1981.-83с.

¹⁴ Федосеев Г.Б., Агаджанян Н.А., Воронов И.Б. и др., Хронобиология легких. – Л.: Наука, 1987. – С.12

5.1.5.1. Хронодинамика некоторых показателей организма в течение суток:

- 00.00 – 04.00 – наибольшее число родов приходится на это время;
- 01.00 – работоспособность головного мозга минимальная;
- 01.00 – 03.00 – повышается выработка мелатонина, гормона эпифиза;
- 03.00 – 05.00 – у человека самое низкое АД, у мужчин увеличивается выработка тестостерона;

- 04.00 – вероятность приступа бронхиальной астмы;
- 06.00—12.00 -- происходит переход организма и его систем от состояния покоя к состоянию активной деятельности. Это сопровождается усилением активности симпатoadреналовой системы — активизируется симпатическая нервная система, усиливается продукция катехоламинов, происходит учащение пульса, укорочение длительности сердечного цикла, что ведет к повышению потребности миокарда в кислороде, наблюдаются повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности, т.е. повышается возможность тромбообразования. Частота развития инфаркта миокарда у всех групп обследованных (молодых, пожилых, женщин и мужчин, с предшествующей историей ИБС и без анамнеза ИБС) также имеет пик в утренние часы. У пациентов со стабильной стенокардией до 40% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда приходится на период с 6.00 до 12.00 ч и составляет 46% всего времени ишемии за сутки. Риск внезапной смерти в утренние часы в среднем на 70% выше по сравнению с остальным периодом суток.

- 07.00 – поднимается температура тела;
- 08.00 – 12.00 – пик развития мозговых инсультов, как ишемических, так и геморрагических;
- 08.00 – 09.00 – повышается выработка инсулина, организм чувствителен к применению гипотензивных средств, повышается порог болевой чувствительности;
- 10.00 – время наиболее интенсивного кровообращения;

- 11.00 – 12.00 – время наивысшей сопротивляемости к стрессу, наилучшее время для физических упражнений;
- 13.00 – пик выработки желудочного сока;
- 14.00 – 15.00 – наименьшая чувствительность к боли (можно посетить стоматолога);
- 15.00 – 16.00 – второй пик улучшения кровообращения, лучшее время для занятия спортом;
- 17.00 – 19.00 – обостряются органы чувств, печень наиболее эффективно утилизирует алкоголь, накопленные калории перерабатываются в жир и откладываются в депо (лучше в этот период не принимать сладкое и мучное);
- 20.00 – 22.00 – снижение температуры тела, АД, замедление обмена веществ, наиболее эффективно работает иммунная система;
- 21.00 – 24.00 – максимальная реактивность аллергиков к таким веществам, как гистамин, пенициллин, домашней пыли, обусловленная циркадианным ритмом гистамина в крови;
- 22.00 – тяжелее всего переноситься состояние одиночества, высокий риск суицида, выкуренные в это время сигареты самые ядовитые сигареты дня, прием алкоголя испортит вам следующий день похмельным синдромом.

5.1.6. *Инфрадианные (с периодом 28 - 96 часов)* Очень часто эти ритмы обнаруживаются при различных заболеваниях и могут, в частности, свидетельствовать о нарушении нормальной циркадианной ритмики.

5.1.7. *Околонедельные (циркасептанные - с периодом 4 - 10 дней)* ритмы метаболических процессов и выработки эндокринных гормонов. Исследование древних водорослей позволяет утверждать, что околонедельная ритмика является наиболее древней на ступенях эволюции. Например, до развития органов у эмбриона преобладает околонедельная ритмика. Спелеологи обнаружили, что при длительном нахождении в пещере, где отсутствуют внешние датчики времени, у человека сохраняется околонедельный ритм. Показано существование околонедельных периодов несоциального происхождения у биологических

объектов на уровне клеток и органов, а также преобладание около 28-дневных и около недельных ритмов несоциального происхождения в функциональных показателях сердечно-сосудистой системы новорожденных детей. Таким образом, биологическая неделя была отделена от социальной и сопоставлена с около недельными ритмами солнечной активности.

Т.К. Бреус было показано, что около недельные биологические ритмы сформировались раньше, чем суточный (циркадианный) ритм, обусловленный собственным вращением Земли и сменой освещенности и температуры. Как следует из проведенных исследований, организм недоношенных новорожденных детей, которых можно считать моделью эволюционного развития человеческого организма, обладает четко выраженным около недельным ритмом основных функциональных показателей (частоты сердечных сокращений, артериального кровяного давления) с первой же недели после рождения. В то же время суточный ритм начинает созревать только к концу первого месяца после рождения, доминировать начинает только в конце пятого месяца жизни.

Около недельные ритмы характерны и для ряда патологических процессов (рис.15)

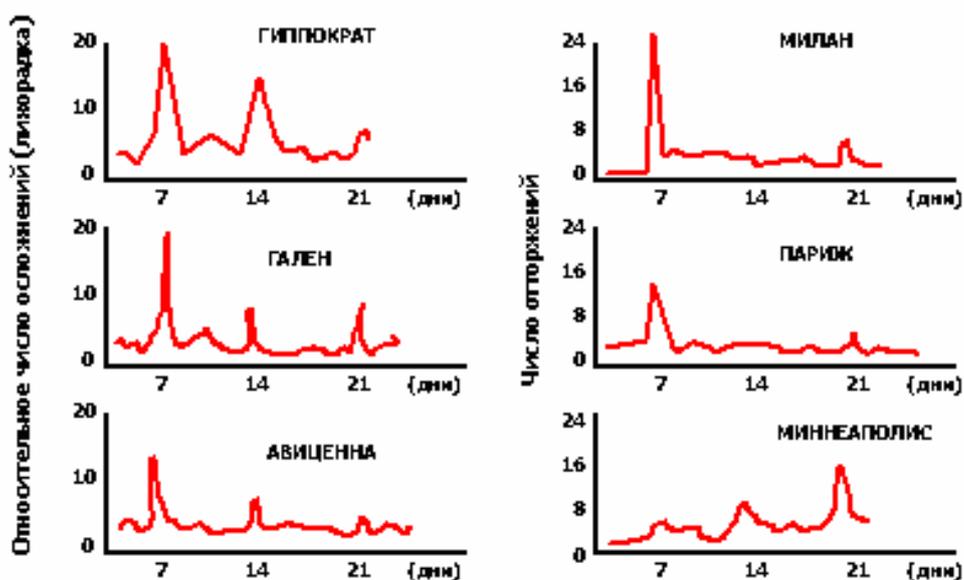


Рис. 15. Ритмы критических дней после начала заболевания (слева) по данным врачей античного периода и ритмы дней, критичных для отторжения трансплантата при пересадках сердца и почек (справа) (по F. Halberg, 1963)

5.1.8. *Околумесячные (циркалунарные- с периодом 25 - 35 дней)*. Средняя периодичность в 29,53 суток характерна для ритма вращения Луны вокруг Земли, и этот период совпадает с многочисленными геофизическими изменениями. Такие изменения, как изменение яркости по ночам, давление воздуха, температура, направление ветра, магнитные поля Земли являются временными указателями для циркалунарных ритмов, например ритм менструального цикла. Интересно, что менструальный цикл женщин в промышленно развитых странах имеет эндогенный характер и, хотя и совпадает по продолжительности с лунным циклом, но не синхронизирован с ним.

Лунный свет обуславливает различия в ночной освещенности, что способствует изменению активности животных, ведущих ночной или вечерний образ жизни. Даже если в условиях лаборатории исключить действие лунного света, циркалунарные процессы сохраняют свою периодичность. Она может быть обусловлена синхронизацией с другими связанными с лунным циклом факторами, например, с колебаниями магнитного поля Земли.

Наиболее ярко циркалунарные ритмы выражены у представителей морской фауны.

С лунными циклами связывают обострение инфекционных и психических заболеваний.

5.1.9. *Окологодовые (цирканнуальные- с периодом 1 год \pm 1 месяц)*, цирканнуальные ритмы управляют фотопериодической реакционной готовностью растений, которая также контролируется суточной фотопериодичностью. В животном мире зимняя спячка, перелет птиц, вскармливание детёнышей и диапауза, как и смена формы у насекомых - самые распространенные формы годовых ритмов. Зафиксированы изменения в содержании гормонов, метаболизме, температурной регуляции, кровообращении, кроветворении, сенсомоторике и др. С цирканнуальными ритмами связано обострение таких заболеваний как: инсульт, инфаркт миокарда, язвенная болезнь, аллергические заболевания и др. Менструальный ритм и суточные ритмы также несколько меняют свои фазы в течение года.

5.1.10. Многолетние (с периодом около 4, 11, 100 лет). Эти биоритмы связаны с солнечной активностью и характерны не только для отдельных организмов (столетний цикл для него, вообще, не может быть характерным), но и для целых популяций, поколений, социальных и исторических процессов. К этим ритмам следует отнести и обнаруженные Н.Я. Пэрна (см. выше) семилетние циклы активизации творческой активности.

ГЛАВА 6

РЕГУЛЯЦИЯ БИОРИТМОВ

Сложная констелляция биоритмов различной длительности имеет внутреннюю и внешнюю регуляцию.

6.1. Внутренняя регуляция биоритмов

Внутренняя регуляция биоритмов определяется функционированием биологических часов. Согласно современным представлениям в организме действуют биологические часы трех уровней (рис. 16)

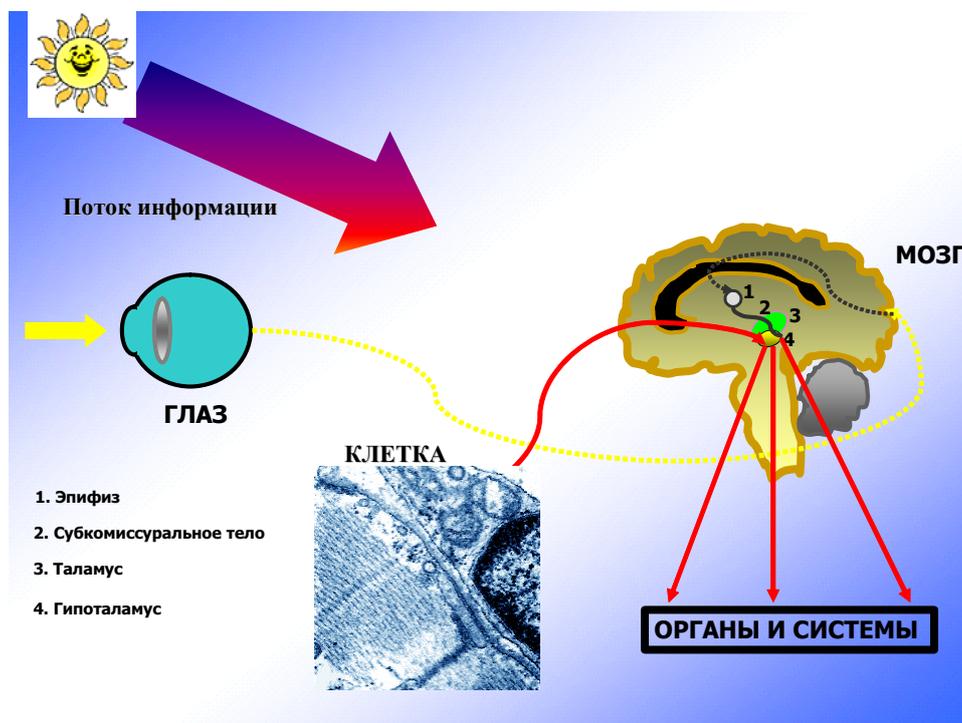


Рис. 16. Схема «биологических часов»

6.1.1. Биологические часы первого уровня. Первый уровень связан с деятельностью эпифиза. В книге Ф.И.Комарова С.И. Рапопорта¹⁵ приводится наиболее полный анализ многих отечественных и зарубежных авторов, посвященный регуляции биологических часов.

Современные исследования показывают, что биологические ритмы находятся в строгой иерархической подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ). Гормоном, доносящим информацию о ритмах, генерируемых СХЯ, до органов и тканей, является мелатонин, по химической структуре – индол, преимущественно продуцируемый эпифизом из триптофана. Мелатонин также продуцируется сетчаткой, цилиарным телом глаза, органами ЖКТ.

Ритм продукции мелатонина эпифизом носит циркадианный характер и определяется СХЯ, импульсы из которого регулируют активность норадренергических нейронов верхних шейных ганглиев, отростки которых достигают пинеалоцитов. Мелатонин является мессенджером не только основного эндогенного ритма, генерируемого СХЯ и синхронизирующего все остальные биологические ритмы организма, но также и корректором этого эндогенного ритма относительно ритмов окружающей среды. Следовательно, любые изменения его продукции, выходящие за рамки нормальных физиологических колебаний, способны привести к рассогласованию, как собственно биологических ритмов организма между собой (внутренний десинхроноз), так и к рассогласованию ритмов организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз).

6.1.2. Биологические часы второго уровня. Вторая ступень биологических часов связана с супраоптической частью гипоталамуса, который посредством так называемого субкомиссурального тела имеет связи с эпифизом. Через эту связь (а может быть и гуморальным путем) гипоталамус получает “команды” от

¹⁵ Комаров Ф.И., Рапопорт С.И.(2000) Хронобиология и хрономедицина.- М.: Триада-Х, 2000.-488 с.

эпифиза и регулирует биоритмы далее. В эксперименте было показано, что разрушение супраоптической части гипоталамуса ведет к нарушению биоритмов.

6.1.3. Биологические часы третьего уровня. Третья ступень биологических часов лежит на уровне клеточных и субклеточных мембран. По-видимому, какие-то участки мембран обладают хронорегуляторным действием. Об этом косвенно свидетельствуют факты о влиянии электрических и магнитных полей на мембраны, а через них – и на биоритмы.

Это - лишь схематичное представление о различных уровнях биологических часов. Не исключено, что ряд промежуточных звеньев “часового механизма” может лежать и в других органах, в частности, в различных отделах нервной системы. Так, например, английскими хронобиологами были поставлены весьма интересные эксперименты на тараканах, обитающих в Англии и на привезенных из Австралии. Циркадианные ритмы этих двух групп насекомых по времени наступления акрофаз были диаметрально противоположными. Насекомым производилась перекрестная трансплантация подглоточных нервных ганглиев, что приводило к диаметрально противоположному по сравнению с исходным фоном изменению циркадианных ритмов.

6.2. Внешняя регуляция биоритмов

Внешняя регуляция биоритмов связана с вращением Земли вокруг своей оси, с движением Земли по околосолнечной орбите, с солнечной активностью, изменениями магнитного поля Земли и рядом других геофизических и космических факторов.

6.2.1. Смена дня и ночи. Установлено, что на характер биоритмов влияет периодическая смена дня и ночи, причем это влияние, по-видимому, жестко не связано только с освещенностью, поскольку не отмечалось существенного изменения околосуточных биоритмов в условиях постоянной освещенности. Интересные данные были получены спелеологами. Во время длительного пребы-

вания в подземных пещерах вначале отмечалось удлинение периода циркадианных биоритмов до 48 - 52 часов. Однако через 3 - 4 недели пребывания под землей период этих биоритмов начинал укорачиваться и к концу трехмесячного срока становился равным 28 часам.

6.2.2. Магнитное поле Земли. Выраженное влияние на биоритмы оказывает магнитное поле Земли. В эксперименте перелетные птицы помещались в экранированные от воздействия магнитного поля помещения. Эти птицы теряли ориентацию по странам света, и у них наблюдалось нарушение циркадианных биоритмов.

6.2.3. Солнечная активность. Весьма существенно на биоритмы влияет изменение солнечной активности, что, как уже упоминалось, было показано А.Л.Чижевским и нашло свое подтверждение в многочисленных последующих исследованиях других ученых. Так, например, С.М.Чибисовым показано, что магнитная буря приводит к хроноструктурным нарушениям функции сердечно-сосудистой системы, которые выражаются в уменьшении амплитуды суточной изменчивости показателя сократительной силы сердца (у животных – от 100% до 13%, у человеческих индивидуумов, уже находящихся в состоянии напряжения адаптивной системы, например, у космонавтов в условиях орбитального полета - на 20%) и «стирании» циркадианной ритмики со сдвигом ее в сторону инфрадианных периодов. Возникает десинхронизация в суточных колебаниях показателей сердечной функции.

6.2.4. Магнитные бури. Магнитные бури угнетают у больных с ишемической болезнью сердца продукцию мелатонина эпифизом. Поскольку мелатонин является сильнейшим антиоксидантом и иммуномодулятором, снижение его продукции во время магнитных бурь может весьма существенно повлиять на состояние реактивности организма.

Говоря о влиянии гелиогеомагнитных флюктуаций на организм необходимо вкратце остановиться на одной, весьма интересной гипотезе - так называемой гипотезе «волновых пакетов».

Ее главное положение заключается в том, что Земля, когда она представляла собой газовый шар, подвергалась электромагнитным воздействиям из Космоса. Эти воздействия вызывали в различных участках газового шара колебания молекул и атомов, зависящие по своим характеристикам от интенсивности и характера электромагнитного воздействия. В дальнейшем, когда Земля отвердела, все как неорганические, так и органические процессы (в том числе, и формирование живых организмов) восприняли ритм этих первичных колебаний, возникших под влиянием космических электромагнитных воздействий. Вызванные флюктуации атомарных групп в молекулах ДНК определили и базальные биоритмы организмов. Поэтому биологические ритмы людей связаны с регионом, в котором они родились.

Естественно, – это всего лишь гипотеза. Однако многочисленные данные свидетельствуют о том, что различные патологические процессы имеют особенности, типичные для тех или иных регионов Земли. В качестве примера можно привести следующие наблюдения. В Центральной России заболеваемость ишемической болезнью сердца значительно возрастает в зимний период, в то время как в Восточной Сибири подъем этой заболеваемости отмечается летом. И это зависит не только и не столько от климатических условий, так как на севере европейской части России, где климат скорее соответствует сибирскому, нежели тому, который характерен для центра европейской части России, особенности заболеваемости ИБС практически такие же, как и в Московской области.

ГЛАВА 7

АНАТОМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

Биологические ритмы организма являются эволюционно сформированным механизмом адаптации к состоянию внутренней и внешней среды.

На первых этапах эволюции биоритмы имеют большую степень подчиненности ритмическими периодическими процессами в биосфере. В дальнейшем биологические ритмы закрепляются на генетическом уровне.

С этой точки зрения можно разделить все биоритмы следующим образом:

7.1. Экзогенные ритмы

Экзоритмы – это ритмические жизненные процессы, которые вызываются исключительно колебаниями гелиогеофизических факторов. Они проявляются преимущественно в длинноволновом диапазоне и соответствуют самой низкой ступени развития биологических организмов. К ним относятся практически все биоритмы инфранианного диапазона.

В течение года изменяется интенсивность светового и ультрафиолетового излучения, температура, геофизические параметры. Соответствующие годовые биологические ритмы частично обусловлены этими внешними колебаниями, хотя нет сомнений, что организм также в состоянии продуцировать собственные годовые ритмы и поддерживать их.

Биологические годовые ритмы характерны для растительного и животного мира. Но для растительного мира они имеют решающее значение. Растения и их части даже при постоянных условиях окружающей среды придерживаются высокой точности в следовании за фазами годового ритма. Цирканнуальные ритмы управляют фотопериодической реакционной готовностью растений, она

также контролируется суточной фотопериодичностью. Речь в данном случае идет о ритмических колебаниях биологических функций вследствие пассивного управления фазами за счет геофизических процессов, например, изменения условий освещенности при вращении Земли, других ритмов окружающей среды (лунных или солнечных влияний). В этом случае отмечается полная зависимость биологических систем от внешних факторов. Отсутствие автономии соответствует низкой ступени биологической временной организации. Рост автономии с точки зрения хронобиологии представляет собой шаг вперед в эволюционном развитии.

В животном мире перелеты птиц, развитие половых желез, отложение жира и зимняя спячка также поддерживаются эндогенными цирканнуальными ритмами и регулируются продолжительностью светового дня и температурой. При этом переключения в годовых ритмах отражаются не только на определенных функциях, но и на всем организме. Не только свет действует на сетчатку глаз, но и колебания геофизических факторов могут оказывать эффект непосредственно через кости черепа на шишковидную железу. За счет этого запускаются гормональные процессы (в частности, высвобождение мелатонина). Это подтверждает корреляция ночного пика секреции мелатонина с ночными импульсами магнитного поля Земли, около 2 часов ночи.

В данном случае необходимо помнить, что эпифиз напоминает дистальную часть антенны, связанной с мозгом субкомиссуральным телом. К слову сказать, культовые религиозные здания построены таким же образом, устремляясь, как антенны в Космос. Поэтому не лишено смысла наше представление о том, что в церкви человек ощущает связь с Космосом, так как происходит усиление действия его собственной антенны, частью которой является эпифиз.

Магнитные поля Солнца имеют ритмы с периодами около 9 дней, 6,75 дней и 5,4 дней, причем ритмы с периодом 6,75 дней наиболее сильно выражены на фазе спада солнечной активности. Изменения площади солнечных пятен также имеют околонеделные ритмы. Околонеделные биологические ритмы и ритмы с периодом около 3, 5 дней имеют универсальный характер и существуют на всех уровнях биологических объектов, таких как уединенные клетки сердца живот-

ных, древние одноклеточные морские водоросли и т.д. Было показано также, что околонедельный ритм является доминирующим ритмом первых пяти месяцев жизни детей и играет ключевую роль в аспекте их выживания.

7.1.2. Гелиогеомагнитные ритмы могли быть синхронизаторами биологических ритмов, ответственными за формирование временной структуры биологических объектов в процессе их эволюции, а именно: помимо продемонстрированного сходства короткопериодных гелиогеомагнитных и биологических ритмов, показана их высокая кросс-корреляция, а также их синхронное изменение в цикле солнечной активности. Течение различных биологических процессов внутри организма имеет определенные временные постоянные, различные компоненты системы выбирают (отфильтровывают) в качестве синхронизатора своей внутренней ритмики те периоды ритмов солнечной активности, которые соответствуют этим временным постоянным.

Ритмы природных электромагнитных полей сыграли, по-видимому, важную роль в формировании инфранианной (с периодами более суток) ритмики живых организмов и эволюционным путем интегрировались в эндогенную ритмику биологических систем, в том числе, и человека. Так, например, ритмы обострения ряда острых заболеваний, ритмы отторжения трансплантатов после операций по пересадке органов и тканей имеют периоды около 7-, 14-, 28- дней, что было хорошо известно еще античным врачам.

7.2. Экзоэндогенные ритмы

Экзоэндогенные ритмы можно характеризовать как адаптивные ритмы, так как организм может подготовиться к ожидаемым изменениям внешней среды (смене сезона, времени прилива, времени суток). В разряд этих ритмов можно отнести: околосезонные, лунные и околосуточные ритмы. Данный тип ритмов продуцируется самим организмом, но эти ритмы синхронизированы с периодами

(частотами) окружающего мира и могут находиться по отношению к ним в определенных фазовых отношениях. В качестве примера можно привести утренний переход от сна к бодрствованию, когда человек еще не проснулся, а в организме уже идет активная подготовка к локомоторной деятельности. Активируется симпатoadреналовая система, увеличивается количество половых гормонов, повышается свертываемость крови, снижается количество мелатонина и др. При сердечно-сосудистых заболеваниях – это наиболее опасное время, когда чаще всего происходят сердечно-сосудистые катастрофы: инфаркты, инсульты, нарушения сердечного ритма.

7.3. Эндогенные ритмы

Под эндоритмами понимают собственно эндогенные спонтанные ритмы, которые не зависят от внешних временных указателей, но взаимосвязаны по частоте и фазе с другими спонтанными биоритмами в организме. Наиболее выражены эти ритмы на уровне средневолнового диапазона. В коротковолновом диапазоне подобные связи между ритмами слабее, так как их частота в большей степени модулируется.

ГЛАВА 8

ХРОНОПАТОЛОГИЯ

....Как день сменяет ночь, так бдение приходит на смену сна... ритмически протекают в организме жизненные процессы и нет ни одного среди них, который, не став патологическим, мог бы нарушить закон своего ритма.

А. А. Богомолец, 1928 год.

8.1. Десинхронозы

8.1.1. Общая характеристика десинхронозов.

Движущей силой усложнения временной организации с появлением все более медленных биоритмов и новых иерархических уровней биологической интеграции в биосфере явилась ее адаптация, или приспособление, к временной организации внешней среды, к иерархии космогеофизических ритмов. Внешние для биосистемы ритмы микропульсаций геомагнитного поля, ионосферы, электромагнитных шумов P_c 1, P_c 2,3, P_c 5, колебаний яркости Солнца, вращения Земли, лунные и другие ритмы имеют тот же дискретный характер, близко соответствующий основным биоритмам биосистем соответствующих иерархических уровней. Эти внешние ритмы в эволюции Земли и ее биосферы не были постоянными. В период зарождения жизни длительность суток равнялась около 8 ч., а в период возникновения многоклеточных организмов – уже более 16 часов. Соответственно, в связи с удалением Луны от Земли изменялись периоды и других ритмов. Это важно понять в связи с общим значением возникающих десинхронозов как способа перестройки временной организации в новых условиях и отбора по восстановлению гармонии биоритмов новых устойчивых биологических форм в эволюции. Аналогично, на уровне организма, характер, вид и степень де-

синхроноза могут использоваться для диагностики и прогнозирования эффективности адаптивных перестроек в направлении восстановления гармонии биоритмов организма. Восстановление соотношений их периодов и фаз обеспечивает устойчивость, нормальный гомеостаз и, следовательно, здоровье организма.

Любое приспособление является интегральной функцией. Поэтому любое отклонение от гармонии биоритмов будет означать нарушение интегральной целостности биосистемы и снижение ее устойчивости. Однако адаптивный процесс так же, как и преобладание деструктивных изменений, характеризуется, хотя и временным, но также снижением устойчивости, поэтому важно различать функциональные (обратимые) и структурные (необратимые) десинхронозы.¹⁶

Для того, чтобы четко представить себе, какие биоритмологические нарушения могут лежать в основе развития тех или иных заболеваний, рассмотрим эту проблему прежде всего с точки зрения классификации нарушений биоритмов. Согласно этой классификации¹⁷ любые нарушения биоритмов имеют общее название **десинхроноз**. Десинхронозы могут проявляться следующими изменениями структуры ритма:

- увеличение (уменьшение) амплитуды;
- инверсия акрофаз;
- изменение длительности периода.

О **десинхронозе** можно говорить лишь в том случае, когда проводится многопараметрическое обследование больного. Однако в клинике, где при хронодиагностике чаще всего имеет место исследование лишь одного - двух показателей, можно говорить не о десинхронозе, а лишь о **десинхронизации**.

8.1.2. Определение понятия «десинхроноз». Десинхронозом называется состояние, характеризующееся рассогласованием внутри- или межсистем-

¹⁶ Загускин С.Л. Биоритмы: энергетика и управление //Препринт ИОФАН, № 236. – М. – 1986.– 56с.

¹⁷ Н.Л.Асланян, С.М.Чибисов, Г.Халаби. Методические рекомендации к изучению курса “Патологическая физиология”. Патофизиология биоритмов. – М., 1989.

ных ритмов, ранее синхронизированных. В основе десинхроза лежит рассогласование существующих в норме периодов и фаз ритмов организма и внешней среды (*внешний десинхроноз*) и фазовых взаимоотношений ритмов внутри организма (*внутренний десинхроноз*).

8.1.3. Виды десинхронозов.

В период биологической весны в организме человека развивается нарушение согласованности (синхронизации) биоритмов различных органов и систем – «весенний десинхроноз»: в переходный сезон от минимального уровня общей активности (биологическая зима) к максимальному (биологическое лето) резко нарастает амплитуда биоритмов большинства функций и констант организма. Весной значительно ускоряется ход внешних астрономических часов: увеличиваются продолжительность светового дня, солнечная активность, напряженность магнитного поля Земли. Внутренние биологические часы человеческого организма активно реагируют на это: повышается возбудимость нервной системы, возрастает образование гормонов гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, желудочно-кишечного тракта, половых желез. Очевидно, в связи с этим весной и отмечается максимум воспалительных и аллергических реакций организма, наибольшая проницаемость сосудов, чувствительность к воздействию холода, сырости. Вдобавок из-за погодных колебаний, а также изменения микробной флоры кишечника и верхних дыхательных путей (весенний дисбактериоз) нарушается равновесие и в иммунной системе.

Десинхронозы подразделяются на *острые* и *хронические*. Острый десинхроноз возникает при экстренном рассогласовании датчиков времени и ритмов организма. Например, при перелете, когда пересекается несколько часовых поясов, возникает нарушение взаимоотношения фаз ритма сон - бодрствование. Острый десинхроноз развивается также при действии различных по своей природе стресс факторов: интоксикации, перегревании, переохлаждении, перетренировке и др. В случае, если воздействие фактора, вызвавшего острый десинхроноз, не прекращается, развивается хронический десинхроноз.

ГЛАВА 9

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДЕСИНХРОНОЗОВ

9.1. JET LAG синдром – рассогласование между суточными стереотипами организма и реальным временем, возникающее при трансмеридиональных перелетах

Изучение десинхронизирующих эффектов дальних перемещений стало актуальной медико-биологической проблемой лишь в современную эпоху, когда появилась возможность в считанные часы пересечь несколько часовых поясов или перелететь из тропиков за Полярный круг. Развитие авиации и других скоростных видов транспорта стимулировало проведение специальных хронофизиологических обследований людей, совершающих дальние перелеты и переезды, практически во всех странах, имеющих развитую авиацию, таких как Россия, США, Канада, Великобритания, Франция, Нидерланды, Япония и др. Возникла новая прикладная область хронобиологии – биоритмология перемещений человека, задачей которой является всестороннее исследование хронобиологических аспектов современных миграций и кратковременных переездов, а также разработка практических рекомендаций по прогнозу и профилактике сопутствующих им десинхронозов.

Важно отметить, что скорость перестройки циркадианных ритмов после резкого сдвига фазы времени зависит от многих внешних и внутренних причин. Сравнительно важное значение имеет направление сдвига: скорость перестройки циркадианных ритмов неодинакова после перелета на запад («вслед за солнцем») и перелета на восток («навстречу солнцу»). Ресинхронизация циркадианных ритмов после перелета на запад идет со средней скоростью 92 минуты в

сутки, а после перелета на восток - 57 минут в сутки. Заложенный суточный ритм наиболее консервативен и плохо поддается перестройке. Перемещение человека в другие часовые пояса подтвердило: приспособление к новому часовому ритму длится от 10 до 25 суток.

Выраженные явления десинхроноза наступают при пересечении 3 часовых поясов и более. Острый десинхроноз проявляется выраженными нарушениями ритма сон-бодрствование, изменениями психического статуса и вегетососудистыми сдвигами. При этом у спортсменов, не прошедших курс специальной коррекции, наблюдается острый срыв адаптационных возможностей, вплоть до 7-10-го дня после перемещения в новый часовой пояс. В конечном итоге, это приводит к существенному снижению функциональной готовности спортсменов и невозможности полноценной подготовки к предстоящим стартам. Типичными проявлениями десинхроноза являются нарушение ритма пульса и артериального давления, снижение работоспособности, вялость, усталость, нарушения сна, деятельности желудочно-кишечного тракта, кроме того, часто наблюдаются головные боли, шум в ушах и другие явления. Интенсивность развития десинхроноза зависит от чувствительности отдельных функций организма к фазовым сдвигам. Например, изменения в функциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы возникают при пересечении 3 часовых поясов, а достоверные изменения картины сна (ЭЭГ) возникают лишь при пересечении 9 часовых поясов. Изменения ритма терморегуляции наступают даже после 0,5 часового сдвига. Следует подчеркнуть, тем не менее, что различия отдельных показателей может рассматриваться само по себе как свидетельство рассогласования физиологических функций, приводящего к скрытым формам десинхроноза даже при сравнительно небольших трансмеридиальных перелетах.

Восстановление любых физиологических и биохимических показателей происходит постепенно, однако темпы этого восстановления также неодинаковы и возможно длительное сохранение внутренней неустойчивой или временной десинхронизации циркадианных ритмов организма. Процесс перестройки

более сложных психофизиологических функций может занять довольно длительное время. Еще позже восстанавливается деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и выделительной систем, наиболее «инертными» считаются показатели терморегуляции, внутриклеточные процессы, основной, гормональный и солевой обмены. Следует отметить, что в ходе перестройки изменяются не только фазовые (и, следовательно, частотные) характеристики суточных ритмов, так уже после 3-часового сдвига поясного времени обнаруживается уменьшение размаха 24-часовых колебаний физиологических показателей возможностей организма. При медицинском обследовании, даже в отсутствие жалоб, выявляются изменения ритма температуры тела, частоты сердечных сокращений, фаз сна, экскреции с мочой калия и 17-оксикортикостероидов. Происходит нарушение фазовых взаимоотношений суточных ритмов последних с ритмами экскреции натрия и мочевины. Десинхронизация циркадианных колебаний физиологических функций после трансмеридионального перелета неизбежна, степень ее отрицательного воздействия на организм человека зависит от индивидуальных особенностей биоритмов и может быть изменена правильным подбором режима жизнедеятельности в прежней и новой временной зоне. Адаптация к новому поясному времени развивается в следующем порядке: сначала нормализуются психофизиологические показатели, затем - соматические и в последнюю очередь - вегетативные функции.

Сравнительно небольшие перелеты могут не сопровождаться ощущениями дискомфорта и субъективными жалобами, однако при медицинском обследовании выявляются явления скрытого десинхроноза. Так, например, измерения температуры тела свидетельствует, что пересечение всего лишь 0,5-часового пояса за сутки уже приводит к нарушению хроноструктуры циркадианного ритма температуры тела, которая восстанавливается позже других показателей.

Неплохим примером влияния геофизических и социальных датчиков времени на циркадианную систему человека может служить часовой сдвиг, который производится 2 раза в году при переходе на «летнее» или «зимнее» время, эквивалентное перелету в соседний часовой пояс. Десинхроноз, как правило, не

возникает, однако изменение декретного времени приводит к заметным нарушениям циркадианной ритмики. Особенно отрицательно сказывается переход на «летнее» время. Реакция на него сравнима с реагированием при перемещении в восточном направлении. А это, по данным исследователей, приводит к более длительному нарушению биоритмов, чем перемещение на запад. Сам по себе перевод часовых стрелок не приводит к изменению эволюционно закрепленных эндогенных ритмов. Организм, как и любая биологическая система, очень консервативен и не может приспособиться без существенных потерь к все более ускоряющимся процессам урбанизации. Человек платит дань техническому прогрессу своим здоровьем, наполняя качественно и количественно статистику смертности от болезней цивилизации. Перевод часовых стрелок на «зимнее» и «летнее» время можно виртуально представить, как одночасовой полет на многомиллионном лайнере, в результате которого количество улетевших людей не будет равняться количеству прилетевших. К счастью такой эксперимент нельзя провести, потому что люди группы «большого риска», а это старики, дети и серьезно больные люди, не летают, без большой необходимости, на самолетах, а находят свою смерть на Земле от возникших или осложнившихся заболеваний вследствие бездумного манипулирования законами природы.

Нарушения суточных ритмов (изменение амплитуды колебаний за пределы нормы, сдвиг фазы, инверсия ритма, внешняя и внутренняя десинхронизация) при трансмеридиональных авиаперелётах приводят к снижению эффективности процессов жизнедеятельности, уменьшению умственной и физической работоспособности, нарушениям сна, снижению устойчивости к стрессовым воздействиям, заболеваниям сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

В многочисленных исследованиях показано, что мелатонину принадлежит роль регулятора или модулятора многих физиологических функций. Основной из них является участие в формировании суточных биологических ритмов, которые обеспечивают адаптацию организма к действию геофизических и социальных факторов, его устойчивость к стрессам

При приеме мелатонина можно добиться сдвига суточного цикла сон-бодрствование человека на несколько часов в ту или другую сторону, что бывает необходимо при трансмеридиональных авиаперелётах. При этом своевременное введение мелатонина может способствовать быстрому «переводу» биологических часов организма на новый ритм.

9.1.1. Рекомендации пинеологов (специалистов по [эпифизу](#)) в отношении трансмеридианальных перелётов:

1) при перелетах на расстояние менее трех часовых поясов применение мелатонина бесполезно;

2) при перелетах на 3–6 поясов в восточном направлении рекомендуется прием 0,2 мг мелатонина при отходе ко сну по местному времени для сдвига фазы суточного ритма «вперед»;

3) при перелетах на 3–6 часовых поясов в западном направлении рекомендуется прием 0,1 мг мелатонина сразу после полуночи по местному времени, если человек в это время не спит, или же при спонтанном пробуждении в ранние утренние часы, характерном при таких перелетах, для сдвига суточной фазы «назад»;

4) при перелетах на 7–12 поясов в любом направлении применение мелатонина противопоказано, поскольку может усилить дисритмию (так называемый «внутренний десинхроноз») и ухудшить субъективное состояние человека.

Антиоксидантная, противоопухолевая, иммуномодулирующая, противотревожная, антидепрессивная и гипногенная активность мелатонина, нетоксичность препарата делают его очень привлекательным для использования в профилактике нарушений физиологических функций при трансмеридиональных перелетах.

9.2. Длительное рассогласование ритма сон-бодрствование

Эволюционно сформировавшаяся циркадианная система ритмов организма связана с естественным геофизическим циклом вращения Земли, но человек,

эксплуатируя средства производства, зависит от них, даже если он просто контролирует их работу оператор. Существует ряд профессий, при которых работа может осуществляться по сменному графику или только в ночное время, что часто приводит к десинхронозу, ведущему к различным заболеваниям, в частности, к значительным изменениям в деятельности вегетативного отдела нервной системы.

Конечно, в будущем развитие автоматизированных систем управления освободит человека от подобного явления, но сейчас необходимы усилия гигиенистов и социологов для разработки и создания оптимальных условий труда, позволяющих избежать явлений десинхроноза.

Состояние циркадианной системы организма является зеркалом общего функционального состояния, критерием работоспособности. Представляя из себя высоко чувствительный инструмент выявления состояния организма, биоритмологический индикатор позволяет обнаружить малейшие функциональные отклонения.

9.2.1. Типы реакций вегетативной нервной системы на ночной труд. Выделяют два типа таких реакций. Можно выделить два типа реакций вегетативной нервной системы на ночной труд. В первом случае ночная работа протекает на сниженном уровне вегетативных функций, соответствующем этой ночной фазе циркадианного ритма. Во втором случае происходит инверсия циркадианного ритма, и уровень циркадианнных показателей в ночное время близок к дневным значениям. В обоих случаях возникающий десинхроноз сопровождается дисфункцией вегетативного отдела нервной системы.

Технократическое развитие человеческого общества в последние десятилетия в значительной мере изменило образ жизни и, в особенности, временную регуляцию организма. Разрушение психофизиологической иерархии ритмов приводит к возникновению синдрома неадаптированности к сменной работе, которому подвержены не только сменные рабочие, но и спортсмены, политики, предприниматели и др. Ведущими симптомами неадаптированности к сменной

работе являются хронические нарушения сна и хроническая усталость в дневное время. Сообщают о гораздо большем количестве смертей от злокачественных новообразований у сменных рабочих, которые работали на производстве не менее 10 лет, по сравнению с рабочими, занятыми только в дневные смены.

14% всего населения Германии страдают острыми нарушениями сна и 11% - хронической патологией сна, требующей лечения. 4,1% всего населения подвержены хронической усталости в дневное время. Причиной 24% всех смертельных случаев на автострадах Баварии явилось засыпание за рулем.

В одном из исследований¹⁸ с инверсией ритма сна-бодрствования человека, изолированного от естественных физических и социальных синхронизаторов, наблюдались волнообразные изменения уровня суточного ритма частоты сердечных сокращений после инверсии ритма жизни: снижение его в первые трое суток, приближение к исходным значениям на 4-5-е сутки и повторное снижение в период с 6 по 12-е сутки после инверсионного периода. В другом аналогичном исследовании после инверсии суточного распорядка в ночные часы, когда обследуемые в соответствии с инвертированным режимом жизни бодрствовали, были зарегистрированы волнообразные изменения одного из электрокардиологических показателей, а именно, длительности интервала PQ. На вторые сутки отмечается также волнообразная смена сонливости и активного состояния.

Интересное явление было зафиксировано при изучении возможности адаптации человека к суткам длительностью 23,5 часа после однократного 9-часового сдвига фаз ритма сна-бодрствования по часовой стрелке. Обследуемые после бессонной ночи легли спать в 8 часов 30 минут, встали в 16 часов, и с этого момента перешли к 23,5-часовому суточному распорядку, т.е. в следующий раз легли в 8 часов, а встали в 15 часов 30 минут. В режиме укороченных суток фаза предписанного ритма сна-бодрствования ежедневно смещалась вдоль 24-часовой шкалы на 30 минут против часовой стрелки. При этом, как показали результаты анализа полученного материала, минимум суточного рит-

¹⁸ С.И.Степанова. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации - М., «Наука», 1986. – 244 с.

ма частоты пульса мигрирует вслед за фазой ритма сна-бодрствования не равномерно, а волнообразно, перемещаясь, то по часовой стрелке, то против нее.

Особый интерес представляет исследование циркадианной организации основных функциональных систем у лиц, имеющих полярный стаж работы в экспедиционно-вахтовых режимах в 5 и более лет. Установлены изменения в скорости восстановления циркадианных биоритмов у лиц различных возрастных групп, что существенно для определения возрастных лимитов и прогнозирования уровня здоровья при экспедиционно-вахтовой форме труда.

9.2.2. Иерархия ритмов и физиология сна. Интерес к циркасептаным ритмам начал проявляться лишь за последние годы, так как при расстройствах сна также может нарушаться и циркасептаный ритм, в частности, продолжительность длины периодов сокращалась до 4, 3 и 2 дней. Эти изменения были особенно выражены в субъективной оценке качества сна и частоте ночных пробуждений. Исследования проводились среди студентов-заочников, у которых, как правило, нарушен ритм сна и бодрствования.

Исследования в области биоритмологии показывают, что при отборе кандидатов для сменной и ночной работы необходимо учитывать биоритмологический статус организма. А.И. Щукин отмечал¹⁹ отмечал, что использование биоритмологического подхода к исследованию физиологических эффектов сменной работы является исключительно плодотворным. График работы рекомендуется составлять так, чтобы человек либо длительно работал в одну и ту же смену, либо смены должны чередоваться часто, чтобы избежать привыкания к ним. Проведенные исследования на группе из 34 человек в возрасте 19-21 года, практически здоровых, стандартизированных по полу, специальности, стажу труда, отдыху и питанию показывают, что, несмотря на 2-3-суточный отдых в условиях стационара, у испытуемых в биоритмологической картине организма сохраняется стрессогенное влияние 2-сменного труда, особенно после недель-

¹⁹ А.И.Щукин. Хронофизиологические аспекты сменного труда. В кн. Хронобиология и хрономедицина (под ред. Ф.И.Комарова и С.И.Рапопорта). – М.:, Триада X -2000. – С. 402–428.

ной работы в вечернюю смену. Второй этап исследований автора был направлен на разработку оптимального сменного графика работы. Две группы испытуемых работали в режиме 2-2-2 (т.е. 2 дня в утреннюю смену, 2 дня в вечернюю смену, а затем 2 дня отдыха) и в режиме 5-2-5. Сравнительный анализ хронограмм показал, что у лиц, работающих по графику 2-2-2, численные значения изучаемых функциональных показателей имеют сходство с цифровым выражением хода суточных ритмов для лиц, работающих только в утреннюю смену. В биоритмической картине у лиц при работе по графику 2-2-2 не зарегистрирован ни один из признаков стрессогенного влияния 2-сменного труда, отмеченного при графике 5-2-5, а именно: эффект утренней демобилизации, феномен групповой унификации, увеличение амплитуды. При анкетировании рабочих отсутствовали жалобы неврастенического характера. Таким образом, хронофизиологическая картина у лиц после 2 вечерних смен указывает, что организация сменного труда по графику с частой ротацией смен не формирует биоритмологическую картину десинхроноза в виде “печати” смены, и такой график целесообразно отнести к разряду наиболее физиологичных.

9.2.3. Понятие «световое загрязнение». В настоящее время появился новый медицинский термин «световое загрязнение», который имеет самое непосредственное отношение к десинхронозу и вызываемым им заболеваниями. Световое загрязнение (или световой шум) – это избыточное искусственное освещение в ночное время, создаваемое светящимися вывесками магазинов, наружной рекламой, световыми табло. Световое загрязнение мы можем уверенно назвать одним из важнейших факторов риска болезней цивилизации, таких как ишемическая болезнь сердца и онкологическая патология.

В обзоре В.Н.Анисимова, И.А.Виноградовой²⁰ представлены данные о том, что в настоящее время в мире воздействию светового загрязнения (иными словами, освещения ночью) подвергается довольно большое количество людей.

²⁰ В.Н.Анисимов, И.А.Виноградова. Световой режим, мелатонин и риск развития рака // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – № 5

Такое воздействие может быть связано с профессией (специалисты и рабочие, работающие в ночные смены) или может быть обусловлено привычкой и стилем жизни. В эпидемиологических исследованиях установлено увеличение риска развития рака молочной железы и толстой кишки у длительно работающих по ночам. Угнетение функции эпифиза (шишковидной железы) при пребывании в условиях постоянного освещения способствует канцерогенезу, в то время как отсутствие освещения угнетает канцерогенез. Применение индольного гормона эпифиза мелатонина угнетает канцерогенез у животных, содержащихся при стандартном чередующемся (свет/темнота) режиме освещения или в условиях постоянного освещения.

9.2.4. Резюме. Представленные данные позволяют предполагать возможность использования мелатонина в качестве препарата для профилактики развития злокачественных новообразований у людей, имеющих сменный характер работы и воздействие света в ночное время.

Согласно гипотезе «циркадианной деструкции», воздействие света в ночные часы нарушает эндогенный циркадианный ритм, подавляет ночную секрецию мелатонина эпифизом, что приводит к снижению его концентрации в крови. Искусственное увеличение продолжительности светового периода в течение дня (на 2–4 ч) приводит у грызунов к увеличению продолжительности эстрального цикла и в некоторых случаях – к его нарушению. Если воздействие света увеличить до 24 ч в сутки, то у большинства мышей и крыс в короткие сроки развивается синдром персистирующего эструса. В физиологических условиях этот синдром развивается в более позднем возрасте (у крыс — обычно между 15 и 18 мес жизни) и затем переходит в анэструс, который является физиологическим эквивалентом климактерического синдрома у женщин.

Вместо циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, характеризующей нормальный репродуктивный период, эти гормоны секретируются ациклически, что приводит к гиперпластическим процессам в молочных железах и матке. Ряд авторов выделяют как этиологический

фактор в развитии МС гиперандрогению у женщин, обеспечивающую высокий уровень свободного тестостерона, гиперурикемию как индикатор метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности. Ожирение, высокий уровень триглицеридов и низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) обнаруживаются в группе работающих в ночное время чаще, чем у рабочих дневных смен²¹. У работающих в ночное время чаще отмечается возникновение гипертонии, снижение фибринолитической активности крови, инсулинорезистентность, снижение толерантности к глюкозе, что является фактором риска развития метаболического синдрома.

В течение большей части 20-го столетия сердечно-сосудистые заболевания (CVD) идентифицированы как главная причина заболеваемости и смертности. Метаболический синдром является типичным представителем "болезней цивилизации", а потому наиболее распространен в экономически развитых странах. Объединение в кластеры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний к концу столетия показало, что самый значительный вклад в процент смертности вносят одновременное присутствие: ожирения, диабета типа 2, гипертензии, инсулинорезистентности, гиперинсуленемии, гиперлипидемии.

9.3. Действие на хроноструктуру биоритмов стресс-факторов

Следующие друг за другом циклы жизненных процессов различаются по своим параметрам – длительности периода, амплитуде, фазе. В тех случаях, когда адаптационный процесс протекает спокойно, без особых потрясений организма, когда действующие на организм стресс-факторы не выходят за рамки умеренного уровня, их воздействия на циркадианные ритмы невелики. Если же адаптационный процесс протекает бурно, с выраженными и быстро развивающимися изменениями в организме, что может быть обусловлено действием сильных раздражителей, либо особой динамичностью организма в некоторые

²¹ Knutsson A., Boggild H. Shiftwork, risk factors and cardiovascular disease: review of disease mechanisms // Rev. Environ. Health.—2000.—Vol. 15.—P. 359–372.

периоды его индивидуального развития, в этих случаях состояние организма от цикла к циклу изменяется очень заметно, и колебательные процессы утрачивают свою правильность, регулярность. Искажение биологического ритма, трансформация его в непериодические колебания свидетельствуют о резком обострении внутренних противоречий адаптационного процесса. Изменения исходной периодичности при стрессе характеризуются не только нарушением постоянства периода, но и увеличением амплитуды колебательного процесса, изменениями акрофазы.

При продолжительном действии токсических, физических и других воздействий возникает состояние хронического десинхроноза и повреждение суточных ритмов организма, что является одним из первых проявлений в цепи событий, приводящих к развитию патологического состояния.

Десинхроноз, являясь неспецифическим функциональным состоянием, во многих случаях предваряет появление симптомов того или иного заболевания.

Так, например, к развитию десинхроноза приводит даже однократное употребление алкоголя. Употребление алкоголя вызывает внутри- и межсистемный десинхроноз, который проходит лишь на трети суток. Уже на протяжении первых суток после приема алкоголя происходит нарушение структуры циркадианных ритмов показателей различных систем организма. Акрофазы ряда ритмов после приема алкоголя инвертируются, а по некоторым показателям циркадианная ритмика вообще нивелируется. Так, например, угасают суточные колебания инактивации тромбина, концентрации гликогена, пирувата, общих фосфолипидов, активности щелочной фосфатазы. Алкоголизация значительно изменяет величину амплитуды различных показателей: происходит увеличение амплитуды циркадианных колебаний умственной работоспособности, адреналина, норадреналина, частоты сердечных сокращений, артериального давления, периферического сопротивления сосудов, количества свободных жирных кислот и эритроцитов.

9.4. Десинхронозы во время орбитальных и межпланетных космических полетов

Космос является прекрасным полигоном для исследований многих технических и научных проблем, в том числе, биологических и медицинских. Именно космические полеты впервые дали возможность достаточно детально изучить явление десинхроноза, доставляющего космонавтам ряд неприятностей психологического и соматического плана. В работах С.И.Степановой (1986) показано, что сдвиг фазы ритма сна-бодрствования во время космических полетов неизбежно приводит к развитию десинхроноза – болезненного состояния, обусловленного резким рассогласованием циркадианных ритмов жизненных функций друг с другом. Однако это не единственная причина возникновения десинхроноза. На протяжении полета проявляется значительное воздействие такого источника десинхроноза как невесомость. Происходит кумуляция эффектов, которая значительно повышает возможность перехода десинхронизации ритмов сна-бодрствования на более высокий уровень десинхроноза.

Космонавт П.И. Климук описывает свое состояние в Космосе следующим образом: “У нас с напарником был мигрирующий режим. После выхода мы работали ночью, а днем отдыхали. Кроме этого, ежедневно мы ложились спать на 30 минут раньше и на следующий день начинали рабочий день примерно на 30 минут раньше, чем в предыдущий”. Эта, казалось бы, “минутная мелочь” за два месяца полета передвинула время сна космонавтов почти на полтора суток. Таким образом, появились симптомы десинхроноза, проявившиеся в повышенной сонливости, несмотря на то, что сон в целом длился 8-9 часов, затем состояние усугубилось ощущением непреходящей выраженной усталости. Эти же симптомы беспокоили многих других отечественных и американских космонавтов. Коррекция состояния достигалась лишь тогда, когда экипажам рекомендовали работать в ритме земных суток.

Вот как об этом пишет космонавт Г.М. Гречко: “...главное, на мой взгляд, что помогло нам сохранить хорошее рабочее настроение в течение трех меся-

цев, – это качественное изменение в организации труда на станции. Впервые экипаж имел возможность работать в земном ритме. Практически все три месяца твердо выдерживался режим дня, привязанный к московскому времени”.

Фундаментальные исследования убедительно показали, что процесс приспособления организма человека к суткам разной продолжительности (16-часовым, 23-часовым, 23,5-часовым, 25-часовым, 48-часовым) практически всегда сопровождается десинхронозом разной степени тяжести.

Данные, полученные в этих исследованиях, после их тщательного анализа позволили прийти к выводу о высокой устойчивости 24-часового ритма сна и бодрствования и о значительных трудностях, возникающих при перестройке этого ритма на ритмы иной (в ряде случаев весьма близкой к 24-часовой) продолжительности суточного периода. Человеческий организм трудно поддается воздействию искусственного цикла короче или длиннее 24 часов.

9.4.1. Этапы приспособления организма к невесомости. Кроме рассогласования ритма сна-бодрствования, анализ огромного материала, накопленного в космической медицине за последние 40 лет, позволяет высказать ряд нетрадиционных положений о действии на организм невесомости и ее моделировании длительной гипокинезией. Приспособление организма космонавта к невесомости можно рассматривать как адаптивно-компенсаторный процесс, имеющий несколько этапов²². 1-й этап – преадаптация (фаза первичных реакций), во время которого переход от нормальной или повышенной гравитации к невесомости рассматривается как физиологическая реакция организма на отсутствие силы тяжести. 2 этап приспособления – компенсаторный. Он заключается в восстановлении нарушенного гомеостаза путем энергетической перестройки, направленной на осуществление реакций, необходимых для выживания и функционирования организма в новых условиях. В 3-й период развития адапта-

²² Воложин А.И. Следует ли выделять новую нозологическую единицу – «болезнь невесомости»? // Перв. Рос. Конгресс по патофизиологии. Москва, 17-19 октября 1996.- М.: РГМУ, 1996.- С. 327-328.

ционного синдрома могут возникать элементы патологии, что закономерно при переходе к новой форме адаптации. Нарушается транспорт O_2 и биоэнергетика, отмечаются многочисленные разрушения тканей, клеток, митохондрий и рибосом даже после коротких полетов. Имеются данные о нарушениях функции и морфологии сердца, гемодинамики и наличии застоя крови в верхней части тела, в мозге и малом круге кровообращения. Отмечаются разнообразные проявления остеопороза, существенные нарушения водно-солевого обмена и предпосылки камнеобразования в почках. Следует отметить, однако, что 2 этап приспособления можно не рассматривать как элемент патологии, поскольку изменения не распространяются на весь организм и не препятствуют осуществлению космонавтом его деятельности.

9.4.2. Индивидуальная хронобиологическая адаптация в космической биоритмологии.

Следующим, не менее важным аспектом космической биоритмологии (как, впрочем, и подбора экипажей в авиации, в спорте и др.), является учет специфики индивидуальной хронобиологической адаптации.

Очевидно, что в космических кораблях, рассчитанных на сверхдальние длительные межпланетные полеты, необходимо создавать автономные системы, имитирующие полностью или частично ритмические колебания прежней среды обитания путешественников. В течение суток и года на космическом корабле должны изменяться освещенность, температура, давление, магнитное поле и другие внешние датчики времени в ритме, характерном для земных условий, для нормального функционирования экипажей и предотвращения развития патологий, связанных с десинхронозом из-за отсутствия этих воздействий. Избежать десинхроноз и другие нарушения жизнедеятельности организма космонавтов можно только при полетах на космических кораблях принципиально нового типа, где удастся создать условия земной гравитации.

В то же время, нельзя не учитывать, что на человека на Земле действуют и аперiodические факторы внешней среды, например, спорадические изменения

геофизических факторов, роль которых в развитии десинхронозов оказывается также немаловажной. Эти факторы могут оказывать воздействие и на экипажи межпланетных космических станций, причем в условиях существования других стрессовых воздействий их роль существенно возрастает, как будет показано в одном из следующих разделов.

9.5. Десинхроноз, связанный с экстремальными природными условиями

Экстремальные условия, например высокогорье, непосредственно влияют на организм и предъявляют к нему особые требования. В основе адаптивных реакций сердца в высокогорных условиях лежат количественные и качественные изменения функционирующих и резервных структур ткани миокарда, а также перестройка резервных систем. Следует отметить, что главным содержанием концепции Ф.З. Меерсона (1981) является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках органов и систем, ответственных за адаптацию вследствие интенсификации функционирования в экстремальных условиях. Эта активация приводит к формированию структурных изменений, которые принципиально увеличивают мощность систем, ответственных за адаптацию. Именно здесь автор видит основу перехода от срочной адаптации к долговременной.

Необходимо заметить, однако, что при горной гипоксии на организм действуют не только сниженное парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе, но и ряд других факторов, таких как пониженная влажность и температура воздуха, повышенная ультрафиолетовая радиация, отрицательная ионизация воздуха. Совокупность этих факторов вместе с гипоксией вызывает изменение сопряженности процессов окисления и фосфорилирования, повышает роль гликолиза в энергообмене, приводит к повышению энергозатрат организма, распаду триацилглицеринов, трансформации липидного обмена. В результате действия указанных факторов в организме развивается десинхроноз и многоэтапная адаптация к горной гипоксии, проходящая три фазы: аварийная мо-

билизация адаптивных реакций (первые 2-3 недели пребывания в горах, причем длительность этой фазы определяется индивидуальной реактивностью организма), когда повышается уровень функциональной активности различных систем, а также энерготраты организма; переходную фазу и стабильную фазу, когда функциональная активность сердечно-сосудистой системы приближается к равнинному уровню.

Тренировки к гипоксии значительно повышают резервные возможности организма, являясь эффективным средством усиления его общей резистентности и профилактики стрессов, приводит к улучшению биоэнергетики организма в целом и транспорта кислорода в тканях

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ БИОРИТМОЛОГИИ

10.1. Биоритмология и спорт

Современное развитие спорта сопровождается значительным повышением уровня физических нагрузок на различные системы организма человека.

Чем выше функциональные резервы спортсмена, тем более интенсивные тренировочные нагрузки он способен выполнять без ущерба для здоровья. Таким образом, основной тактической задачей спортивного врача становится поддержание функциональных резервов спортсмена на максимальном уровне. Решение этой задачи существенно облегчает для спортсмена и тренера реализацию оптимального управления тренировочным процессом, достижение пика формы и высоких результатов в соревновательный период.

Особое значение при этом имеет мониторинг функциональных резервов спортсмена по наиболее информативным показателям и интегральная оценка их состояния. Регулярные измерения при мониторинге в отличие от разовых измерений позволяют, с одной стороны, получить более надежные оценки параметров состояния спортсмена за счет сглаживания ситуативных влияний, а с другой – исследовать корреляции между состоянием спортсмена и различными факторами, фиксируемыми в процессе мониторинга (режим, физические нагрузки, питание, стрессы, погода, биоритмы и т.д.) Интегральная оценка с определением наиболее слабого звена позволяет привлечь внимание врача и спортсмена к наиболее существенным отклонениям в организме и возможным факторам, которые привели к этим отклонениям.

В утренние часы происходит переход организма и его систем от состояния покоя к состоянию активной деятельности. Это сопровождается усилением активности симпатoadреналовой системы — активизируется симпатическая нерв-

ная система, усиливается продукция катехоламинов, увеличивается свертывающаяся активность крови, происходит учащение пульса, укорочение длительности сердечного цикла, что ведет к повышению потребности миокарда в кислороде.

Оперативным тестером адаптоспособности организма к нагрузке может служить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

В период с 6.00 до 12.00 ч утра наблюдается резкий подъем АД, повышение сосудистого тонуса, которые совпадают с нейрогуморальными изменениями. В утренние часы отмечается физиологическая активация симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, рост симпатической и снижение парасимпатической активности. Выраженное повышение АД в утренние часы в сочетании с нейрогуморальными изменениями может являться триггером каскада хорошо известных процессов, неблагоприятных в плане сердечно-сосудистых осложнений.

Это время является также единственным периодом в течение суток, когда наблюдаются повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности, т.е. повышается возможность тромбообразования.

Риск внезапной смерти в утренние часы в среднем на 70% выше по сравнению с остальным периодом суток. Пик развития мозговых инсультов, как ишемических, так и геморрагических, приходится на утро (между 8.00 и 12.00 ч утра). Частота развития инфаркта миокарда у всех групп обследованных (молодых, пожилых, женщин и мужчин, с предшествующей историей ИБС и без анамнеза ИБС) также имеет пик в утренние часы. У пациентов со стабильной стенокардией до 40% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда приходится на период с 6.00 до 12.00 ч и составляет 46% всего времени ишемии за сутки.

Вышеизложенное позволяет выделить утреннее время, как время перестройки важнейших процессов жизнедеятельности организма, когда интенсивная физическая нагрузка может привести к неблагоприятному исходу.

Тренер, учитывая это, должен планировать тренировочный режим таким образом, чтобы максимальная физическая нагрузка приходилась на дневное время.

В утреннее время спортивная подготовка может включать умеренную физическую подготовку и отработку спортивной техники.

Исследования в области биоритмологии показывают, что при отборе спортсменов для командной работы, необходимо учитывать биоритмологический статус организма. Использование биоритмологического подхода к исследованию физиологических эффектов тренировочного процесса является исключительно плодотворным. График тренировок рекомендуется составлять так, чтобы спортсмены либо длительно работали в одном и том же режиме, либо режимы должны чередоваться часто, чтобы избежать привыкания к ним.

Состояние циркадианной системы организма является зеркалом общего функционального состояния, критерием работоспособности. Представляя из себя очень чувствительный инструмент, биоритмологический индикатор позволяет обнаружить малейшие функциональные отклонения. Можно выделить два типа реакций вегетативной нервной системы при неправильном выборе времени для тренировочного процесса. В одном случае физическая работа протекает на сниженном уровне вегетативных функций, соответствующем этой фазе циркадианного ритма. Во втором случае происходит инверсия циркадианного ритма, и уровень циркадианных показателей в ночное время близок к дневным значениям. В обоих случаях возникающий десинхроноз сопровождается дисфункцией вегетативной нервной системы.

10.2. Биоритмология и медицина

Бурное развитие хронобиологических исследований поставило вопрос о необходимости внедрения достижений этой науки в клиническую практику. В связи с этим возникло такое понятие как **хрономедицина**, включающее в себя

ряд разделов практической медицины, базирующихся на положениях, доказанных хронобиологией. Вкратце рассмотрим эти разделы.

10.2.1. Хроногигиена является разделом гигиены, который направлен на разработку гигиенических нормативов, в частности, нормативов условий труда, быта, учебы, отдыха, питания, медицинской помощи с учетом хроноструктуры организма и окружающей среды. Хроногигиена частично совпадает с хронопрофилактикой, так как в ее задачи, также как и в задачи последней, входит разработка и проведение мероприятий, направленных на предупреждение болезней и изменение условий существования, которые обеспечивали бы сохранение здоровья.

Основным предложением для организации труда, с точки зрения хроногигиены, должно быть составление гибкого графика работы, суть которого заключается в уменьшении числа обязательных присутственных часов и увеличении количества времени, которое человек может отработать в удобные для него интервалы времени. Такой режим труда больше подходит для производств, не связанных с жесткой технологической работой оборудования. Он дает возможность более гибко подходить к организации начала и окончания рабочего дня. Тем самым решаются вопросы индивидуальной хроноструктуры, а также транспорта, быта, воспитания детей и др.

10.2.2. Хронофизиология и хронобиохимия. Эти разделы хрономедицины изучают временную организацию физиологических и метаболических процессов. Поскольку функция и метаболизм живого организма имеют свою организацию во времени, то экспериментальные исследования и обследование людей следует проводить в строго определенные временные интервалы суток, сравнивать между собой данные сезонных обследований и т.д. Насколько это важно, можно проиллюстрировать на следующих примерах.

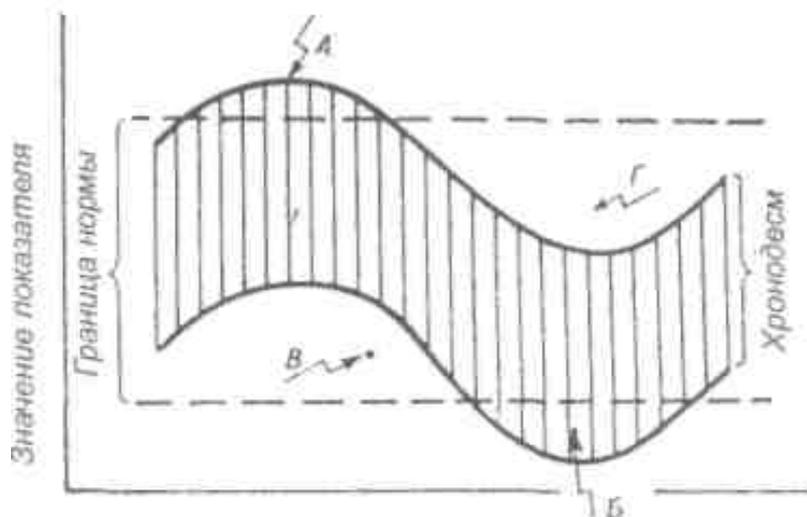
Так, у людей установлены четкие суточные ритмы показателей газообмена с максимальными значениями в 18 часов и частоты дыхания и пульса – в 16 ча-

сов. Уровень артериального давления имеет максимум в вечерние часы и т.д. Исследования крови в ночные часы показали, что во время сна из тканей в кровь притекает жидкость, богатая хлористым натрием и фосфатами и бедная белком. В эти же часы увеличивается концентрация водородных ионов в крови в связи с увеличением pCO_2 . Такие примеры можно продолжить, однако мы привели их лишь с целью показать, насколько важно проводить эксперименты и обследовать людей, сообразуясь с временной организацией основных физиологических и биохимических реакций.

10.2.3. Хронодиагностика. Общеизвестно, что правильное лечение болезни зависит от точно поставленного диагноза. В этой связи необходимо пересмотреть общепринятые в физиологии и медицине незыблемые константы и при составлении нормативов учитывать изменчивость измеряемого показателя во времени. Кроме среднестатистических нормативов необходимо разработать индивидуальные и групповые ритмические нормативы.

Знание особенностей биологической временной организации функций организма дает в руки врача новый инструмент для оценки состояния пациента и позволяет выделить характерные для патологии изменения на ранних стадиях процесса.

Почетный президент Международного общества хронобиологов профессор **Франц Халберг** (США) предложил для доверительных интервалов варьирования во времени исследуемого показателя в норме название **хронодесм**. Отличие хронодесма от традиционного (гомеостатического) представления нормы проиллюстрировано на рис 17. На этом рисунке показано преимущество хронобиологического подхода к оценке исследуемого показателя. Показатель может находиться в пределах нормальных колебаний, но может быть оцененным выше нормы (А) или ниже ее (Б), и наоборот - ошибочно рассмотрен как нормальный, но на самом деле быть ниже (В) или выше (Г) нормы.



Время (циркадианный или другой период)
Рис. 17. Преимущество хронодесма перед традиционным понятием нормы
 (по Nelson, 1983).

Хронодиагностика отличается от диагностики тем, что при ней учитывается временной фактор. Преимущество учета последнего заключается в способности хронодиагностики выявить ранние стадии нарушения функции организма, когда еще нет выраженных специфических симптомов заболевания, а имеющиеся неспецифические нарушения проявляются только состоянием внутренней и (или) внешней десинхронизации. Временное рассогласование функций предшествует последующим информационным, энергетическим, обменным и структурным нарушениям. Ресинхронизация является объективным критерием выздоровления, восстановления оптимального состояния и работоспособности.

10.2.4. Хронофармакология представляет собой раздел фармакологии, применяющий хронобиологические подходы. Его цель – оптимизировать положительные действия и сократить нежелательные эффекты лекарственных средств с учетом биологической временной структуры организма. Рекомендации по дозированию некоторых лекарственных препаратов с учетом данных хронофармакологии представлены в табл. 1^{23/}

²³ К.В.Беляков. Основы хронофармакологии // Consilium provisorum.- Том 04/N 3/2006

В хронофармакологии развиваются следующие направления: *хронофармакокинетика, хронэстезия, хроноэффективность, хронотолерантность*.

10.2.4.1. Хронофармакокинетика изучает ритмические изменения фармакокинетических показателей: максимальной концентрации лекарства в плазме и форменных элементах крови, времени, необходимого для ее достижения, времени ее уменьшения до половины исходной, времени, в течение которого происходит полное исчезновение лекарства из крови и площади под кривой концентрации лекарства в крови как функции времени. Совокупность указанных параметров определяет понятие биодоступность лекарства.

Ритмы с периодом около 24 часов влияют на все физиологические функции организма. С этим ритмом изменяется метаболизм печени и печеночный кровоток, гломерулярная фильтрация и объем мочи, кислотная секреция в желудке и время желудочного освобождения, частота сердечных сокращений и перфузия сердца. Естественно, что циклично изменяются в течение 24 часов и фармакокинетические параметры лекарственных веществ, такие как абсорбция и их распределение, метаболизм и элиминация. Эпидемиологические исследования показали, что время возникновения заболевания или его обострение зависят от фазы циркадианного ритма. Инфаркт миокарда и приступ стенокардии, также как и бессимптомная ишемия (депрессия ST–сегмента), имеют утренний пик между 8-12 часами. Напротив, ненормальность ЭКГ и приступы нестабильной стенокардии при ишемической болезни сердца главным образом происходят ночью. Высокая вероятность внезапной кардиальной смерти при желудочковой тахикардии наблюдается чаще утром, после пробуждения. Время наступления сосудистых катастроф связано, скорее всего, с ритмом нервной системы, который определяет, прежде всего, ритм возбуждения и торможения в цикле «сон - бодрствование», обеспечивающий функционирование всех систем организма. В течение суток деятельность вегетативной нервной системы ритмически колеблется между симпатико- и парасимпатикотонией. Как правило, симпатическая активность снижается во время сна.

Рекомендации по дозированию некоторых лекарственных препаратов

Препараты	Хронофармакологические особенности	Рекомендации
Глюкокортикоиды	Акрофаза активности надпочечников приходится на 7-8 ч, в утренние часы время полураспада в 3 раза больше, чем в вечерние	Следует назначать препарат 1 раз в день в утреннее время (7-8 ч). Если доза препарата велика, ее делят на два приема (большая часть в 7-8 ч, меньшая - в 12 ч) или на три приема (7 ч - 60%, 10 ч - 30%, 13 ч - 10%)
Индометацин	В утренние часы время полураспада в 2 раза больше, чем в вечерние	Назначать препарат однократно в 8 ч. Если имеется необходимость назначать препарат вечером, то его вечерняя доза должна быть в 2 раза больше утренней
Ацетилсалициловая кислота	Во второй половине дня токсичность препарата на 40% меньше, чем в первой	Рекомендуется соотношение утренней и вечерней доз как 1:2
Анестетики	Наибольшую активность проявляют в 14-15 ч	В это время использование анестетиков наиболее целесообразно, например, при лечении стоматологических заболеваний
Адреномиметики, симпатомиметики, транквилизаторы	Токсичность препаратов в дневные часы значительно выше, чем в ночные	Использовать препараты в дневные часы с осторожностью
Холинолитики	Токсичность препаратов ночью значительно выше, чем днем	С осторожностью использовать препараты в ночные часы
Аналептики	Прием препаратов следует синхронизировать с нормальным физиологическим ритмом организма	Не назначать препараты в вечерние и ночные часы, а только в утренние и дневные
Антигистаминные препараты	Наиболее интенсивный выброс медиаторов аллергии наблюдается в вечерние часы. Многие антигистаминные препараты обладают снотворным действием	Следует назначать препараты вечером, на ночь
Фуросемид	Наиболее выраженный мочегонный эффект наблюдается при приеме препарата в 10 ч, выделение натрия максимально при приеме в 17 ч, калия - в 13 ч	Рационален прием препарата в утренние часы, что позволяет добиться максимального мочегонного эффекта при наименьшей потере калия организмом

У пожилых людей амплитуда суточных ритмов ЧСС значительно снижена. Отмечается быстрый подъем ЧСС в утреннее время, что способствует у больных ИБС развитию сердечно-сосудистых катастроф, нарушениям ритма сердца.

Содержание адреналина особенно уменьшается во время сна и начинает увеличиваться к утреннему пробуждению. До минимума содержание медиатора симпатической нервной системы норадреналина снижается к середине сна и постепенно увеличивается до тех пор, пока организм не получит «позиционный стимул» (принятие вертикального положения), что и запускает активизирующие процессы. Также при микронеурографической оценке мышечной симпатической активности между 6.30 и 8.30 часами утра выявлено увеличение чувствительности рецепторов к норадреналину. Первые 6 часов после пробуждения являются периодом риска для пациентов с патологией коронарного кровообращения. В этот период возрастает возможность наступления ишемии миокарда и, как следствие, приступа стенокардии.

Один из авторов, основываясь на результатах проведенных в начале 1980 гг. собственных исследований по хронотоксикологии алкоголя, опубликовал ряд статей, в которых показал, что именно в утренние часы следует избегать любого напряжения морфофункциональных систем. Показано, что принудительное запаивание алкоголем животных в начале периода двигательной активности, т.е. в утреннее время, приводит к падению сократительной силы сердца. И наиболее выражен этот процесс в осенне-зимний период года. Так, осенью при утреннем введении алкоголя животным сократительная функция сердца по показателю реального давления в полости левого желудочка падала на 46%, правого желудочка – на 32%, по показателю максимального давления – на 17% и 30% соответственно. При проведении экспериментов в утреннее время зимнего периода к 11-му дню воздействия на животных алкоголем отмечены случаи гибели среди подопытных животных. При алкоголизации животных в вечернее время происходило незначительное падение сократительной силы сердца, а в некоторых случаях имелась даже тенденция к ее повышению. Введение алкоголя в утреннее время приводило к глубоким ответным процессам, затрагиваю-

щим несколько функциональных систем. Также как и в вечерней опытной группе, наблюдались явления внутренней десинхронизации. Однако если введение алкоголя в вечерние часы не вызывало нарушений на клеточном уровне, то в утренней группе отмечались значительные изменения ультраструктуры миокарда с падением его функции. Нельзя не остановиться на рассмотрении закономерностей циркадианных ритмов показателей сердечно-сосудистой деятельности, особенно такого маркерного показателя, как величина артериального давления (АД). Циркадианное изменение АД в хронобиологии наиболее изучено, что важно для диагностики и лечения ряда заболеваний, и в первую очередь гипертонической болезни. Оценка изменений АД должна включать в себя два первичных физиологических фактора: сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление. Анализируя взаимодействие этих двух факторов и АД, можно отметить, что сердечный выброс и АД изменяются аналогичным образом, снижаясь до минимума в ночное время, а циркадианный ритм показателя периферического сопротивления - на 180 градусов противоположен. У людей, ведущих активный образ жизни днем и отдыхающих ночью, сердечный выброс является единственным фактором, обеспечивающим повышение АД в момент пробуждения, когда периферическое сопротивление низко. Наоборот, ночью сопротивление сосудов играет главную роль в поддержке кровяного давления, когда активность функционального состояния уменьшается. Знание типа суточных кривых позволит использовать суточный индекс (степень ночного снижения) АД в качестве важного диагностического и прогностического критерия. Данный метод оценки в настоящее время общепризнан и широко используется при хронотерапии. У нормотензиков систолическое давление варьирует в пределах 10-20 мм рт.ст. в течение 24-часового цикла. У больных с артериальной гипертензией систолическое кровяное давление может изменяться в среднем на 30 мм рт.ст., с флюктуациями до 55 мм рт.ст. Различие между акрофазой и минимумом показателей диастолического АД приблизительно 10 мм рт.ст. у нормотензиков и 20 мм.рт.ст. у гипертоников. Ночное «падение» АД можно считать защитно-приспособительным механизмом. В целом, у женщин

(среди, которых реже, чем у мужчин, встречается гипертония) чаще наблюдается тенденция к ночному снижению АД в сравнении с мужчинами. Более того, известно, что тяжелое течение гипертонии, отмеченное в популяции этнических афроамериканцев, протекает на фоне отсутствия ночного снижения АД. Исследования, проведенные на 275 черных (56% женщин) и 246 белых (43% женщин) субъектах с нелеченной гипертензией, показали, что у чернокожих пациентов обоего пола наблюдалось более высокое среднее кровяное давление, чем у белых во время сна (систолическое АД - 9,4 мм рт.ст. и выше) и во время бодрствования (4,7 мм рт.ст. и выше). В среднем ночное уменьшение систолического АД составило 13 мм рт.ст. для чернокожих и 18 мм рт.ст. для белых субъектов. Уменьшение цифр ночного снижения АД у больных артериальной гипертензией увеличивает нагрузку на сердце в течение полного 24-часового периода, что может объяснить более высокую степень повреждения сердца, особенно в случае левожелудочковой гипертрофии, в группах высокого риска у non-dippers – лиц с недостаточным ночным снижением АД. При большинстве форм вторичной гипертонии (почечная недостаточность с гипертензией, гипертиреозидизм, сахарный диабет с нефропатией, феохромоцитом, синдром Кушинга, гипертония беременных и пр.) подобный ритмичный цикл не наблюдается, а в некоторых случаях изменен с точностью до наоборот, когда ночью показатели АД достигают максимума. Преимущества хронотерапии гипертонической болезни у больных с суточным профилем, характеризующимся недостаточным снижением давления в ночные часы и высокой величиной и скоростью утреннего подъема АД, были выявлены при назначении квинаприла в 22 часа и доксазозина – в 20 часов. При этом достигалась нормализация показателей в утренние часы. Верапамил для хронотерапии эссенциальной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) рекомендуется принимать один раз в день перед сном, что обеспечивает высокие концентрации лекарственного препарата утром. Исследование демонстрирует эффективный 24-часовой контроль кровяного давления, включая ослабление его быстрого повышения утром, без индукции ночной гипотензии. Кроме того, этот препарат эффективно контролирует

ИБС, особенно по утрам, когда риск ишемии наибольший. Наоборот, при ожидаемом ночным уменьшением АД (over-dippers) у больных с атеросклерозом коронарных и почечных артерий, стенокардией, повышается риск ишемии в это время вследствие уменьшения перфузии в сосудистом русле по сравнению с пациентами без ночного уменьшения АД. Клинические исследования показали, что применение β -блокаторов в интервале между 6 часами утра и 12 часами дня значительно снижает вероятность возникновения миокардиальной ишемии и инфаркта миокарда. β -блокаторы эффективно снижают ишемию, связанную с умеренной (80-100 ударов/мин) и высокой (>100 ударов/мин) частотой сердечных сокращений (ЧСС). Механизмом, объясняющим этот эффект, является снижение влияния симпатической нервной системы на частоту сердечных сокращений и коронарный сосудистый тон. Таким образом, определен оптимальный период введения различных форм (короткого действия или пролонгированных форм) этих препаратов. При действии нитроглицерина также было обнаружено снижение ишемии при низкой (<80 уд/мин) и умеренной ЧСС. Гемодинамический ответ на применение трех нитропрепаратов (20 мг изосорбида динитрата, 60 мг изосорбида динитрата, 60 мг изосорбид-5-мононитрата и 60 мг пролонгированного изосорбид-5-мононитрата), введенных ранним утром (с 6:30 утра до 8 утра) и вечером (с 6 до 8 вечера), был различен в зависимости от времени приема препаратов. Кроме того, определение времени введения нитроглицерина может помочь избежать такого осложнения, как ортостатическая гипотензия. Значительный ортостаз может быть вызван при утреннем введении изосорбид-5-мононитрата и при вечернем применении дозы изосорбида динитрата. У больных эссенциальной артериальной гипертонией, у которых АД повышено не только днем, но и ночью во время сна, лучше стремиться к созданию постоянной на протяжении суток концентрации активного вещества в плазме крови. Пролонгированные формы антигипертензивных препаратов, несомненно, более удобны в применении, улучшают качество жизни больных и приверженность к терапии. Например, коринфар-уно в ретард-таблетках по 50 мг, принимаемых 1 раз в сутки, в форме замедленного высвобождения у боль-

ных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией через 12 недель хронотерапии дает антигипертензивный эффект с нормализацией систолического АД в период бодрствования у 60%, в период сна у 50%, за сутки в целом у 55% больных. Нормализация диастолического АД отмечается у 60% больных в период сна и у 65% - в период бодрствования и за 24 ч. Часто при лечении гипертонии используют данные о времени достижения пика АД и фармакокинетики используемых средств таким образом, чтобы ожидаемый максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД. Например, назначение амлодипина (максимальный эффект - через 6-11 ч. после приема) больному с пиком АД с 13 до 18 ч. достигается приемом препарата в 7 часов утра. Для других лекарственных препаратов, таких как клофелин и каптоприл, максимальная хроночувствительность отмечена в 7 ч 30 мин. Биодоступность короткодействующего нифедипина значительно выше при назначении в вечерние часы, чем в утренние. В заключение можно с уверенностью отметить, что соотношение «доза-концентрация» препаратов существенно зависит от времени суток. Таким образом, циркадианное время необходимо учитывать, как переменную, влияющую на фармакокинетику лекарственных средств, их эффекты или побочные действия.

10.2.4.2. Хронэстезия - это ритмическое изменение чувствительности биосистемы, которая измеряется величиной пороговой или малой дозы, вызывающей минимальное изменение величины исследуемого параметра функции или обмена веществ.

10.2.4.3. Хроноэффективность - это ритмическое изменение показателей эффективности действия лекарственных средств.

10.2.4.4. Хронотолерантность - характеризует ритмическое изменение выносливости организма к дозе лекарственного вещества, начиная с максимально эффективной до летальной. Эти дозы являются единицами изменения

токсичности препарата организма в эксперименте (на стадии доклинической апробации препаратов). Чем больше эти дозы, при которых животные продолжают жить, тем выше толерантность.

Хронофармакологические критерии являются чрезвычайно важными в терапии различных заболеваний. Так, например, было показано, что у больных с недостаточностью кровообращения IIА стадии оптимальным временем приема 40 мг фуросемида внутрь для выделения наибольшего количества воды является 10 часов (от 9 до 11 ч), для максимального выделения натрия - 17 ч (от 16-30 до 18-30 ч). При приеме же фуросемида около 13 ч наблюдается нежелательное усиление выведения калия, что может приводить к возникновению аритмий или ослаблению сократительной функции сердца.

10.2.5. Хронотерапия - это лечение, направленное на восстановление здоровья организма с учетом особенностей изменения его временной структуры и хронофармакологии лекарств, путем снижения разовых, суточных и курсовых доз фармакологических препаратов, уменьшения выраженности побочных явлений. При проведении хронотерапии используются следующие методы: имитационный (подражающий), превентивный (упреждающий) и метод «навязывания ритма».

Так, в первом случае рекомендуется проводить хронотерапию, основывающуюся на введении лекарственных препаратов в определенные интервалы времени, в которые наступают изменения концентрации тех или иных веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового индивидуума биоритмом. Часто этот метод используется при хронотерапии различными гормональными препаратами. Метод имитации был разработан специально для кортикостероидной терапии, поскольку выяснилось, что только при назначении кортикостероидов в соответствии с их естественным суточным ритмом секреции и экскреции изменения функции коры надпочечников минимальны. В противном случае, если прием глюкокортикоидов не совпадает с их акрофазой, которая приходится на 6-10 часов утра, появляются нежелательные по-

следствия: усиливается катаболический эффект гормонов, уменьшаются масса тела и масса надпочечников и резко нарушается суточный ритм деятельности коры надпочечников. При недостаточности коры надпочечников распространенной является схема, при которой утром (7-8 ч.) дается 2/3 или 3/4 суточной дозы, а остальное днем (13-15 ч.) или днем и вечером (18-20 ч.). Тем самым достигается имитация циркадианного ритма гормонов коры надпочечников у здоровых людей с максимумом их концентрации в утренне-дневные часы.

К примеру, у детей²⁴ с инфекционно-аллергическими и аутоиммунными заболеваниями в зависимости от тяжести воспалительного процесса и типа реакции коры надпочечников глюкокортикоиды применяются в утренние и предобеденные часы.

При дисфункции коры надпочечников (т. е. уменьшении секреции кортизола на фоне нормального образования минералокортикоидов) назначается трехкратный прием гормонов – в 7, 10 и 13 часов. Такая схема обычно используется при III степени активности ревматизма, тяжелой форме острого неревматического кардита и при диффузных болезнях соединительной ткани. При этом у детей суточная доза варьирует от 0,8 до 1,5 мг/кг массы, а более высокие разовые дозы принимаются в утренние часы.

При дискортицизме (т. е. уменьшении секреции кортизола в сочетании со значительным увеличением продукции минералокортикоидов) время приема преднизолона растягивается до 17 или даже до 21 часа.

При дискортицизме, связанном с нефротическим гломеруло-нефритом, проводится двухэтапная глюкокортикоидная терапия.

На первом этапе для ослабления усиленной продукции провоспалительных гормонов основную часть суточной дозы глюкокортикоидов, составляющей 2,0-2,5 мг/кг массы, рекомендуется назначать в первую половину дня, оставляя на вечерний прием лишь незначительную ее часть (от 1/4 до 1/3 суточной до-

²⁴ Таболин В. А., Лебедев В.П. Хронобиологический подход к выбору лекарств при заболеваниях у детей. //Труды II Российского национального конгресса – М., 1996. – С. 94-107.

зы). Кроме преднизолона в этот период можно использовать антагонисты альдостерона – гепарин (в 6-7 часов утра) и спиронолактоны – альдактон или верошпирон (в 18-22 часа).

На втором, восстановительном этапе, начиная с вечерних часов, проводится постепенное снижение суточной дозы преднизолона (один раз в 5-7 дней по 2,5-5,0 мг). По достижении поддерживающей (т. е. физиологической) дозы препарата темп уменьшения суточной дозы замедляется. Для того чтобы восстановить естественный суточный ритм образования глюкокортикоидов в коре надпочечников, поддерживающую дозу преднизолона, больные дети принимают только в утренние часы. Для усиления же собственной функции коры надпочечников по выработке глюкокортикоидов вечером пациентам назначают фенобарбитал, повышающий активность гидроксилаз, участвующих в синтезе 17-оксисоединений, а утром и в первую половину дня – витамин В6, кокарбоксилазу, аскорбиновую кислоту, адаптогены – элеутерококк, жень-шень, корень солодки.

При болезни Аддисона гормоны лучше назначать в 7 и 12 ч., а при адреналовой недостаточности, вызванной нарушением функции гипофиза, в 7 и 22 ч. Для лечения бронхиальной астмы наиболее оптимальным временем приема гормональных препаратов является 8 и 15 ч.

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 24 ч. Что касается антигистаминных препаратов, то при их назначении хронотерапевты исходят из того, что вечером гистамин синтезируется при участии гистидиндекарбоксилазы, а утром он с помощью гистаминазы разрушается.

Иными словами, в период снижения уровня глюкокортикоидов чувствительность организма к гистамину повышается, а в период увеличения минералокортикоидов – уменьшается. Следовательно, антигистаминные препараты необходимо назначать во второй половине дня и вечером. Точнее говоря, в 15-

16 ч. или в 19-21 ч. Кетотифен (задитен), к примеру, наиболее эффективен при приеме в 19 часов. Стабилизаторы клеточных мембран лаброцитов – кромогликат натрия (интал) и недокромил натрия (тайлед) – гораздо активнее влияют на аллергические и воспалительные процессы после 16 часов. Между тем кофактор гистаминазы и гистидиндекарбоксилазы – витамин В6 – в комплексной терапии аллергических заболеваний должен применяться только утром, до 8 часов.

Метод превентивной хронотерапии основан на учете фармакодинамики лекарственного препарата, а также времени наступления акрофазы (времени максимального значения) суточных изменений тех функциональных показателей, на которые непосредственно влияет данный препарат. Эффективность превентивной хронотерапии убедительно продемонстрирована в работах Р.М. Заславской²⁵ при лечении больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), эссенциальной гипертонией, стенокардией.

Использование гипотензивных препаратов различных фармакологических классов (бетта- 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 позволяло 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.

При превентивной хронотерапии могут использоваться и другие подходы. Можно учитывать периоды суточного профиля АД, когда уровни АД являются “нормальными”, например, в период сна у части “dippers” (лица с нормаль-

²⁵ Р.М. Заславская. Прикладные аспекты хронобиологии и хрономедицины. В кн. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И.Комарова и С.И.Рапопорта. – М.: Триада X-2000. – С. 197-210.

ным ночным снижением АД) – пациентов и у “over-dippers” (лица с чрезмерным ночным падением АД). Тип антигипертензивных препаратов (короткодействующие или пролонгированные), время и кратность их приема выбираются так, чтобы в периоды суток с нормальными или минимально повышенными цифрами АД препарат не оказывал гипотензивного действия или оно было минимальным.

При другом подходе определяют хроночувствительность к антигипертензивному препарату, назначая его в разные часы суток и проводя клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата.

Выявлены времязависимые эффекты при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией 1-го и 2-го функциональных классов. Времязависимый эффект (при одноразовом введении) верапамила проявляется в максимальном отрицательном хронотропном действии, наибольшем гипотензивном эффекте и уменьшении энергетических затрат миокарда – в 16.00; максимальным вазодилатирующем эффектом – в 20.00. Введение кордипина в 08.00, 12.00 приводит к гипотензивному, вазодилатирующему эффекту, переводу миокарда на более экономичный режим работы. При приеме моносана в дозе 20 мг один раз день в течение 5 суток в вечернее время выявлен выраженный гипотензивный и отрицательный хронотропный эффект.

При хронотерапии гипертонической болезни 2-й стадии метапрессретардом наблюдается наиболее выраженный отрицательный хронотропный и гипотензивный эффект при его приеме утром (в 08.00). Прием дилрена- 300 однократно в дозе 300 мг в 08.00 приводит выраженному гипотензивному, вазодилатирующему и отрицательному хронотропному эффекту.

Метод «навязывания ритма», суть которого состоит в блокировании патологических ритмов и навязывании ритмов, близких к физиологической норме, лег в основу пульстерапии – введении через определенные интервалы времени больших доз глюкокортикоидов и цитостатиков. В последние годы этот метод

получил довольно широкое практическое применение. В частности, при лечении различных иммунопатологических заболеваний.

С целью повышения эффективности и безопасности терапии гипертонической болезни было проведено изучение фармакодинамики эналаприла, рамиприла и атенолола у больных ГБ, с суточным профилем АД "night-peakers", с использованием метода хронотерапии – метода навязывания ритма.²⁶

Установлено, что курсовая хронотерапия эналаприлом (в средней суточной дозе 12,25 мг, в течение 8-недель), при использовании метода "навязывания ритма", обеспечивает эффективную коррекцию АД на протяжении суток, уменьшая вариабельность АД, без изменения эффективности терапии в различные сезоны года, достоверно снижая массу миокарда левого желудочка; улучшает показатели качества жизни, главным образом, за счет уменьшения депрессивных настроений и увеличения доли эргопатического типа реагирования на болезнь, не ухудшая качество сна пациентов. Курсовая терапия эналаприлом снижает уровень эндотелина (в среднем на 31,58%) и ПНУП (на 19,9%) на протяжении 24 часов и изменяет патологический суточный профиль АД и вариабельности АД и ЧСС.

Хронотерапия атенололом (в средней суточной дозе 51,36 мг, в течение 8-недель) способствует нормализации нарушенного суточного профиля АД у больных ГБ, при эффективном контроле артериального давления в течение всех периодов суток, в меньшей степени влияя на процессы гипертрофии левого желудочка. При этом, хронотерапия атенололом у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией способствует нормализации сна и отдыха пациентов, снижая депрессивные настроения, восстанавливая социальные контакты, формируя более адаптивное отношение пациента к своему заболеванию. Терапия атенололом приводит к снижению секреции эндотелина (в среднем на 18,26%) и ПНУП (на 8,24%). Изменения гемодинамики при курсовой терапии

²⁶ В. И. Петров, П. А. Бакумов, А. В. Ягодкин. Хронофармакотерапия основных сердечно-сосудистых заболеваний. // Новые лекарства и новости фармакотерапии : научно-информационный журнал. - 2000. - N 7 . - С. 3-6.

атенололом сопровождаются формированием физиологического профиля variability АД и ЧСС.

Курсовое лечение рамиприлом в режиме хронотерапии (суточная доза 6,25 мг, в течение 8-недель) способствует снижению массы миокарда левого желудочка (на 7,87%) вследствие нормализации показателей СМАД, суточного профиля артериального давления и variability АД. Не выявлено сезонных различий в эффективности рамиприла. Качество жизни при хронотерапии рамиприлом улучшается за счет снижения депрессивных настроений, нормализации социальных взаимодействий и увеличения доли больных с эргопатическим типом реагирования на болезнь. По окончании курсовой терапии рамиприлом отмечено снижение плазменного уровня эндотелина (на 31,58%) и ПНУП (на 19,9%).

Проведенные исследования, а также анализ литературных данных за последние 10 лет, убедительно доказывают, что хронотерапия гипертонической болезни современными лекарственными препаратами позволяет добиться хорошего клинического эффекта в более короткий срок, при использовании меньших доз препаратов и лучшей их переносимости, по сравнению с традиционными методами их назначения.

Таким образом, можно заключить, что изучение проблем хронотолерантности хронофармакокинетики, хронэстезии, хроноэффективности фармакологических препаратов является необходимым условием для совершенствования лечебного процесса. Знание методов хронотерапии врачами клиницистами, клиническими фармакологами, фармацевтами и провизорами позволит внедрить новую стратегию медицины, в основе которой лежат фундаментальные биологические законы о временной организации организма.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Атьков О.Ю. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические рекомендации. – М., 1997.
2. Бреус Т.К., Чибисов С.М., Баевский Р.М., Шебзухов К.В. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды: Монография. - Изд-во. РУДН, «Полиграф сервис». – М., 2002.
3. Заславская Р.М. Хронотерапия артериальной гипертонии. – М.: Научно-издательское объединение “Квартет”, 1996. - 256 с.
4. Заславская Р.М., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. «Хронобиология и хрономедицина». – М.: Триада-Х-2000, 2000.
5. Кицышин В.П., Шустов С.Б., Яковлев В.А. Нарушения ритма сердца по данным суточного мониторирования: теоретические и практические аспекты. Хронобиология и хрономедицина (второе издание). Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: Триада-Х, 2000.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999.
7. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.-М.: Триада-Х, 2000.
8. Комарова Н. В., Каменцев Я. С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» – СПб.: ООО «Веда», 2006.
9. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. – М., 2003.
10. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. – М., 1998.
11. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний. Хронобиология и хрономедицина. – М., Триада-Х-2000. – С. 211-229.
12. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии – Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005.

13. Руководство по капиллярному электрофорезу. / Под ред. А.М. Волощука. – М., 1996.
14. Чибисов С.М., Овчинникова Л.К., Бреус Т.К.. Биологические ритмы сердца и “ внешний ” стресс. – М.: Изд-во РУДН, 1998.
15. Halberg F., Chibisov S., Radysh I., Cornelissen G., Bakulin A.. Time structures (chronomes) in us and around us : Monography. – М.: PFUR, 2005. – 186 p.
16. Halberg F., Comelissen G., Rega Ph., Kuniaki Otsuka, Zhengrong Wang, Katinas G.S., Siegelova J., Homolka P., Prikryl P., Chibisov S.M. et al. Cronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetism, transyears, near-weeks, near-decades, phylogenetic and ontogenetic memories // Biomedicine and Pharmacotherapy – 58 (2004). – S. 150-186.
17. Kramer K. Applications and evaluation of radio-telemetry in small laboratory animals. Utrecht, The Netherlands: University of Utrecht, 2000.
18. Kuhn R., Hofstetter-Kuhn. Capillary electrophoresis, principle and practice. Springer Verlag. Berlin. – Heidelberg, 1993.
19. Scheer F. Cardiovascular control by the biological clock. – Amsterdam. The Netherlands, 2002.
20. Telemetry information guide. Transoma Medical. St. Paul., MN, USA, 2003.

1. Описание курса

Название курса: Телеметрическое мониторирование в патофизиологии сердца и хронокардиологии.

Цель и задачи курса – дать общее представление о хронобиологических методах исследований, направленных на выяснение взаимоотношения между биологическими ритмами организма и периодичностью в окружающей среде. Показать сущность взаимосвязи проявлений заболеваний с биологическими часами организма, которым присущи ритмы с различными периодами. Применение методики телеметрического мониторирования в экспериментах на животных станет приоритетным подходом в изучении патологии сердца при длительном динамическом наблюдении и выработка методов коррекции этих нарушений, т.е. лечения заболеваний сердца. Планирование и проведение самостоятельной работы по наиболее перспективным методам многосуточного мониторирования, включая: осциллометрическое измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений; суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру, телеметрическое мониторирование состояния сердца при различных формах экспериментальной и клинической патологии. Применение неинвазивной методики капиллярного электрофореза для выяснения патофизиологических механизмов хронопатологии сердца.

Инновационность курса:

по содержанию:

1. **Экспериментальная хронокардиология.** Применение новейшей в мировой практике методики телеметрического мониторирования показателей функционирования сердечно-сосудистой системы экспериментальных животных,

имеющих свободный двигательный и пищевой режим, может стать фундаментом для изучения патологии и хронопатологии сердца. Использование данной методики на здоровых животных и на животных с моделируемой патологией позволит углубить знания о механизмах возникновения и течения заболеваний сердца, что станет основой для развития нового хронотерапевтического направления в медицине. Конечным итогом данных хронобиологических исследований должно стать изменение подходов к применению фармакологических препаратов. Выбор наиболее рационального времени для введения препарата позволит снизить его дозировку, а следовательно, в ряде случаев и его токсичность, что в целом может иметь не только лечебный эффект, но и экономический.

2. Функциональная диагностика. Планируется подготовка курсантов для самостоятельной работы по наиболее перспективным методам многосуточного мониторирования, включая: осциллометрическое измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений; суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру, телеметрическое мониторирование состояния сердца при различных формах экспериментальной и клинической патологии. Обучение неинвазивной методике капиллярного электрофореза для выяснения патофизиологических и хронопатологических механизмов заболеваний сердца.

3. Комплексный методический подход. Впервые будет осуществляться обучение курсантов лечебно-диагностическим методикам на всех видах мониторинговой аппаратуры (осциллометрическое измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений; суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру, телеметрическое мониторирование состояния сердца при различных формах экспериментальной и клинической патологии; капиллярный электрофорез).

Содержание курса – Формирование биологических ритмов неразрывно связано с эволюционным процессом живых организмов, происходившим с самого начала зарождения и становления жизни в условиях одновременно развивающихся пространственно-временных закономерностей среды обитания. Элементарные живые структуры могли быть жизнеспособными только при возник-

новении у них динамически устойчивой временной организации, способной адаптироваться к ритмическим изменениям внешней среды. Возникшая временная структура живого организма, имея широкий диапазон реакций, могла противостоять также и влиянию аperiodических изменений факторов внешней среды, которые, в свою очередь, способствовали поддержанию системы в активном состоянии.

Воздействия внешней среды являются главными стимуляторами биоритмов организма, играющими важнейшую роль в их формировании на ранних этапах онтогенеза и определяющими уровень их интенсивности в течение всей последующей жизни. Собственные эндогенные биоритмы организма – это фон, на котором разворачивается картина жизнедеятельности и который не обеспечивает последней, если она непрерывно не активизируется импульсами из окружающей среды. Последние, таким образом, являются теми силами, которые заводят биологические часы и определяют интенсивность их хода.

В содержание курса входят следующие вопросы. Определение предмета хронопатофизиология как научной дисциплины. Краткий обзор развития хронобиологии и хронопатологии. Основные достижения в области хронобиологии и хрономедицины. Эпидемиологические характеристики времени возникновения заболеваний или их обострений в зависимости от фазы циркадианного ритма. Временные особенности характерные для патологии сердечно-сосудистой система. Методика суточного мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений. Изучения методик осциллометрического, холтеровского, телеметрического мониторинга и капиллярного электрофореза. Экспериментальное и клиническое изучение хроноструктуры суточных ритмов различных показателей деятельности сердечно-сосудистой системы. Изучение различных моделей повреждения сердца в эксперименте: дифтерийной интоксикации, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и др. Использование фармакологических препаратов для коррекции нарушений в сердце при различных формах экспериментальной патологии под контролем показателей, получаемых с помощью телеметрического мониторинга

Структура курса:

Курс состоит из лекций и практических занятий (семинаров). Лекции проходят с презентацией материала, видеокассет и другого иллюстративного материала. Семинар проводится в двух формах: 1) обсуждение ранее прочитанных по заданию преподавателя разделов предмета по курсу; 2) прослушивание и обсуждение индивидуальных докладов слушателей по темам, предложенным преподавателем. 3) Освоение метода работы с аппаратурой (неинвазивный амбулаторный автоматический аппарат для регистрации АД, ЧСС и ЭКГ, система капиллярного электрофореза, телеметрический монитор) 3) Освоение экспериментальных методик 5) Самостоятельная экспериментальная работа с животными. Проводится итоговое компьютерное тестирование на основе пройденного материала.

Темы лекций

Лекция 1. (2 ч). История и современные аспекты хронобиологии и хрономедицины.

Лекция 2. (2 ч). Экологическая патофизиология. Световой режим, мелатонин и риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Лекция 3. (2 ч). Патофизиология биоритмов.

Лекция 4. (2 ч). Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний.

Лекция 5. (2 ч). Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Лекция 6. (2ч). Применение капиллярного электрофореза в области медицинской диагностики и хронодиагностики сердечно-сосудистой патологии.

Лекция 7. (2 ч). Телеметрическое мониторирование в хронокардиологии.

Лекция 8. (2 ч). Хронотерапия и хронофармакология.

Лекция 9. (2 ч). Методы статистического анализа применяемые в биологии и в медицине.

Темы семинарских и практических занятий

Занятие 1 (2 ч). Современные основы хронобиологии

Занятие 2 (2 ч). Патологические состояния, связанные с рассогласованностью внешних и внутренних временных датчиков организма

Занятие 3 (2 ч). Патолофизиологические модели, используемые в эксперименте

Занятие 4 (2 ч). Мониторирование артериального давления и анализ результатов.

Занятие 5 (2 ч). Основы холтеровского мониторирования

Занятие 6 (2 ч). Диагностическая ценность капиллярного электрофореза

Занятие 7 (2 ч). Телеметрическое мониторирование в кардиологии

Занятие 8 (2 ч). Характеристика показателей определяемых при холтеровском мониторировании.

Занятие 9 (2 ч). Непараметрическая и многомерная статистика

ЛИТЕРАТУРА

Обязательная

1. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Хронобиология и хрономедицина // Монография- Изд-во Триада-Х, М., 2000, 475 с.

2. Бреус Т.К., Чибисов С.М., Баевский Р.М., Шебзухов К.В. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды // Монография. - Изд-во. Российского университета дружбы народов, Изд-во «Полиграф сервис»- М,2002, 232 с.

3. Арабидзе Г.Г., Атьков О.Ю. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические рекомендации // Москва,1997. 45 с.

4. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. – М., 1998. – 99 с.

5. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии// Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005 – 64 с.

В монографиях рассмотрены проблемы хронофармакологии и хронотерапии при патологии сердечно-сосудистой системы, космической биоритмологии и другие аспекты хронобиологии и хрономедицины. Для врачей, студентов, исследователей

Дополнительная

1. Карп В.П., Катинас Г.С. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине. - СПб. : Вост. корона, 1997. - 115 с. - Библиогр.: с.99-105.

2. Time structures (chronomes) in us and around us // Monography, Moscow: PFUR, 2005, 186 p., F.Halberg, S.Chibisov, I.Radysh, G.Cornelissen, A.Bakulin.

Условия и критерии выставления оценок: От слушателей требуется посещение лекций и семинарских занятий, обязательное участие в аттестационных испытаниях. Особо ценится активная работа на семинаре, а также качество контрольных работ и экзаменационных эссе.

Для успешной работы в семинаре слушатель должен прочесть указанную преподавателем накануне литературу и активно участвовать в дискуссии, уметь изложить основные идеи прочитанных источников и дать им аргументированную оценку. Именно устные выступления слушателей на семинаре и результаты компьютерного тестирования являются главным критерием высокой экзаменационной оценки.

Правила выполнения письменных работ (эссе и контрольных тестовых работ)

Письменные контрольные работы (рубежные аттестации) проводятся дважды на протяжении семестра в сроки определенные деканатом. Перечень вопросов, выносимых на контрольную работу, дается за неделю до аттестации. Конкретные вопросы, на которые предстоит отвечать студентам, определяются вариантно в день аттестации. Каждый вариант включает в себя один теоретический вопрос и задание по анализу первоисточника. Слушатель должен писать работу самостоятельно, «своими словами», ссылаясь на первоисточники по памяти, без приведения точных цитат. Время, выделяемое на написание контрольной работы – 2 академических часа.

Академическая этика

Все имеющиеся в творческой работе (эссе) сноски тщательно выверяются и снабжаются «адресами». Не допустимо включать в свою работу выдержки из работ других авторов без указания на это, пересказывать чужую работу близко к тексту без отсылки к ней, использовать чужие идеи без указания первоисточников. Это касается и источников, найденных в интернете. Необходимо указывать полный адрес сайта. Все случаи плагиата должны быть исключены. В конце работы дается исчерпывающий список всех использованных источников.

2. Программа курса

Неделя 1: Лекция (2 ч). История и современные аспекты хронобиологии и хрономедицины.

В лекции рассматриваются вопросы истории развития хронобиологии и хрономедицины. Основные исторические этапы развития хронобиологии. Становление хронобиологии, как науки. Роль зарубежных и отечественных ученых в становлении хронобиологии. Временные закономерности обострения заболеваний и смертности от них. Современные теории развития биологических ритмов.

Исторические данные о развитии всего живого на Земле свидетельствуют, что цикличность изменений, происходящих в природе, является фундаментальным свойством материи. Это было подмечено философами и другими учеными еще в древности. В афоризмах Гиппократа говорится о сезонных различиях в частоте встречаемости человеческих болезней. В трудах Аристотеля имеются указания на периодичность изменений окружающего мира, включая и космос. Он писал, что продолжительность таких явлений как беременность, развитие и жизнь, совершенно естественно измерять периодами. Под этим термином он имел в виду день, ночь, месяц и год, а также выделял лунные циклы.

Основателем учения о биологических ритмах большинство ученых признает немецкого врача Христофора Вильяма Гуфелянда, который в 1797 году, рассматривая колебания температуры тела у здоровых и больных пациентов, высказал предположение о том, что в организме существуют “внутренние часы”, ход которых определяется вращением Земли вокруг своей оси. Он впервые обратил внимание на универсальность ритмических процессов у биологических объектов и подчеркнул, что наша жизнь, очевидно, повторяется в определенных ритмах, а каждый день представляет маленькое изложение нашей жизни. Исключительно крупный вклад в хронобиологию внес российский ученый А.Л.Чижевский. Международный конгресс по биологической физике и биологической космологии, состоявшийся в 1939 году в Нью-Йорке, оценивая работы

А.Л.Чижевского, охарактеризовал его как создателя новых наук - космобиологии и биоорганоритмологии, подчеркнув тем самым неразрывную связь между ними. А.Л.Чижевский показал, что почти все органы функционируют строго ритмически, причем одни ритмы находятся в зависимости от физико-химических процессов, а другие - от факторов внешней среды (важнейшим из которых он считал космическое излучение).

В 1985 г. была создана проблемная комиссия «Теоретические и прикладные проблемы биоритмологии» при секции здравоохранения Министерства высшего и среднего специального образования СССР (Москва, председатель – декан медицинского факультета Российского университета дружбы народов, профессор В.А. Фролов, зам. председателя, член Европейского общества хронобиологии, профессор С.М.Чибисов).

За время работы комиссии установлены научные связи, проведены совместные исследования и отчетные конференции с ведущими специалистами по хронобиологии и хрономедицине Армении (профессор Н.Л.Асланян), Кыргызстана (профессор Э.С.Матыев), Азербайджана (профессор Э.Н.Халилов), Украины (профессор В.П.Пишак).

На протяжении более двух десятилетий медицинский факультет РУДН поддерживает постоянные научные контакты с Центром хронобиологии Университета Миннесоты (США), который возглавляет Франц Халберг. За это время проведены совместные научные исследования в области хронобиологии и хрономедицины, по результатам которых опубликованы совместные работы в России, США, Германии, Китае, Израиле, Японии, Украине, Турции и др. странах. Франц Халберг неоднократно был гостем РУДН и выступал с лекциями для студентов и преподавателей по хронобиологии и хронопатологии. Ф.Халберг принимал активное участие в организации второго Международного симпозиума «Проблемы ритмов в естествознании» 1-3 марта 2004 г., третьей Международной конференции «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского» 10-12 октября 2005 г., ряда Международных конгрессов

«Здоровье и образование в XXI веке. Концепции болезней цивилизации» проводимых на медицинском факультете РУДН.

10 октября 2005 Ректор РУДН профессор В.М.Филиппов вручил Францу Халбергу памятную медаль и диплом почетного Доктора РУДН

Профессор Франц Халберг в настоящее время является Почетным президентом Международного общества хронобиологов, членом проблемных комиссий по хронобиологии и хрономедицине при АМН России и Российском университете дружбы народов.

Эпохальным событием в развитии хронобиологии стало установление Францем Халбергом генетического происхождения биоритмов и тогда же было введено понятие хроном.

Литература

Обязательная:

Агаджанян Н.А., Петров В.И., Радыш И.В., Краюшкин С.И. Хронофизиология, хронофармакология и хрономедицина. –Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. –334 с.

Дополнительная:

Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Постный В.С.// Проблемы медицинской биоритмологии.-М.:Медицина, 1989.-207 с.

Семинар: (2 ч.) *Современные основы хронобиологии.*

Литература указана к лекции, неделя 1.

Вопросы к семинару:

- 1.История развития хронобиологии.
- 2.Основные характеристики биоритмов
- 3.Классификация биоритмов
- 4.Принцип циркадианности

Неделя 2: Лекция (2 ч). Экологическая патофизиология. Световой режим, мелатонин и риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Дисинхроноз и адаптация к воздействию внешних факторов. Синхронизация биологических ритмов ритмами гелиогеофизических факторов. Десинхроноз, связанный с аperiodическими изменениями гелигеомагнитных факторов.

В настоящее время появился новый медицинский термин «световое загрязнение», который имеет самое непосредственное отношение к десинхронозу и вызываемым им заболеваниями. Световое загрязнение (или световой шум) – это избыточное искусственное освещение в ночное время, создаваемое светящимися вывесками магазинов, наружной рекламой, световыми табло. Световое загрязнение мы можем уверенно назвать одним из важнейших факторов риска болезней цивилизации, таких как ишемическая болезнь сердца и онкологическая патология. Воздействию светового загрязнения (иными словами, освещения ночью) подвергается довольно большое количество людей. Такое воздействие может быть связано с профессией (специалисты и рабочие, работающие в ночные смены), или может быть обусловлено привычкой и стилем жизни. В эпидемиологических исследованиях установлено увеличение риска сердечно-сосудистой патологии и развития рака молочной железы у работающих по ночам. Угнетение функции эпифиза (шишковидной железы) при пребывании в условиях постоянного освещения способствует заболеваниям сердечно-сосудистой системы и канцерогенезу, в то время как отсутствие освещения угнетает эту патологию.

Применение индольного гормона эпифиза мелатонина угнетает канцерогенез у животных, содержащихся при стандартном чередующемся (свет/темнота) режиме освещения или в условиях постоянного освещения.

Литература:

Обязательная:

Алякринский Б.С. // Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе. - М., Наука, 1983.-246 с.; В.Н.Анисимов, И.А.Виноградова // Световой режим, мелатонин и риск развития рака. Вопросы онкологии, 2006, том 52, № 5.

Дополнительная:

Чибисов С.М.// Космос и биосфера: влияние магнитных бурь на хроноструктуру биологических ритмов.- Вестник Российского университета дружбы народов, М., 3(35) 2006, с.35-45;

Vladimir N. Anisimov// Light pollution, reproductive function and cancer risk.- Neuroendocrinol Lett 2006; 27(1-2):35–52; Фролов В.А., Казанская Т.А., Дроздова Г.А. // Типовые реакции поврежденного сердца.-М.: РАН, 1995.: 321 с.

Семинар: (2 ч.) *Патологические состояния, связанные с рассогласованностью внешних и внутренних временных датчиков организма*

Литература указана к лекции, неделя 2.

Вопросы к семинару:

1. ЖЕТ LAG синдром - рассогласование между суточными стереотипами организма и реальным временем, возникающее при трансмеридиональных перелетах;

1. длительное рассогласование ритма сон-бодрствование;
2. действие на хроноструктуру биоритмов стресс факторов
3. десинхроноз, связанный с экстремальными природными условиями

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 3: Лекция (2 ч). Патофизиология биоритмов. Десинхронозы подразделяются на острые и хронические. Острый десинхроноз возникает при экстренном рассогласовании датчиков времени и ритмов организма. Например, при перелете, когда пересекается несколько часовых поясов, возникает нарушение взаимоотношения фаз ритма сон - бодрствование. Острый десинхроноз развивается также при действии различных по своей природе стресс факторов: интоксикации, перегревании, переохлаждении, перетренировке и др. В случае,

если воздействие фактора, вызвавшего острый десинхроноз, не прекращается, развивается хронический десинхроноз.

Следующие друг за другом циклы жизненных процессов различаются по своим параметрам - длительности периода, амплитуде, фазе. В тех случаях, когда адаптационный процесс протекает спокойно, без особых потрясений организма, когда действующие на организм стресс-факторы не выходят за рамки умеренного уровня, их воздействия на циркадианные ритмы невелики. Если же адаптационный процесс протекает бурно, с выраженными и быстро развивающимися изменениями в организме, что может быть обусловлено действием сильных раздражителей, либо особой динамичностью организма в некоторые периоды его индивидуального развития, в этих случаях состояние организма от цикла к циклу изменяется очень заметно, и колебательные процессы утрачивают свою правильность, регулярность. Искажение биологического ритма, трансформация его в непериодические колебания свидетельствует о резком обострении внутренних противоречий адаптационного процесса. Изменения исходной периодичности при стрессе характеризуются не только нарушением постоянства периода, но и увеличением амплитуды колебательного процесса, изменениями акрофазы.

При продолжительном действии токсических, физических и других воздействий возникает состояние хронического десинхроноза и повреждение суточных ритмов организма, что является одним из первых проявлений в цепи событий, приводящих к развитию патологического состояния.

Десинхроноз, являясь неспецифическим функциональным состоянием, во многих случаях предвещает появление симптомов того или иного заболевания.

Л и т е р а т у р а :

Обязательная:

Чибисов С.М., Бреус Т.К.// Биологические ритмы сердца и «внешний стресс».- Монография. - М,1998, 250с.

Дополнительная:

Фролов В.А., Казанская Т.А., Дроздова Г.А. // Типовые реакции поврежденного сердца. - М.: РАН, 1995.: 321 с.

Семинар: (2 ч.) *Патофизиологические модели, используемые в эксперименте*

Литература указана к лекции, неделя 3.

Вопросы к семинару:

1. Дифтерийное сердце
2. Некроз миокарда
3. Артериальная гипертензия
4. Стрессорное воздействие

Самостоятельная работа слушателей - 4 часа

Неделя 4: Лекция(2 ч). Роль суточного мониторинга артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний.

Функциональная диагностика - раздел диагностики, основанный на использовании инструментальных и лабораторных методов исследования, больных для объективной оценки функционального состояния различных систем, органов и тканей организма в покое и при нагрузках. Суточное мониторирование артериального давления - это неинвазивный метод непрерывной регистрации артериального давления в течение суток и более, как правило, основанный на осциллометрическом и аускультативном методе измерения АД.

Система суточного мониторирования для измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений, существенно расширяет возможности врача, как при диагностике, так и при лечении артериальной гипертензии и гипотензии. Используется также для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии. Приборы суточного мониторирования артериального давления

обеспечивают регулярное в течение 24 часов его измерение и сохранение результатов на специальном носителе. Полученная информация может быть перенесена на компьютер, обработана с использованием специальной программы, а полученные результаты выведены на экран монитора и/или распечатаны в текстовом и графическом виде. Положительные стороны метода суточного мониторинга артериального давления в амбулаторных условиях:

- оценка уровня и колебаний артериального давления в течение 24 часов
- диагностика «гипертензии белых халатов» (ситуационное повышение артериального давления во время посещения врача) и пограничной артериальной гипертензии
- более точная оценка тяжести артериальной гипертензии (результаты тесно соотносятся (коррелируют) с выраженностью повреждений органов-мишеней (сердца, мозга, почек, глаз) и могут использоваться для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как среди пациентов с артериальной гипертензией, так и в целой популяции)
- более качественный подбор режима приема антигипертензивных препаратов и оценка длительности их лечебного эффекта (в первую очередь тех, которые назначаются раз в сутки)

Преимущества перед обычным клиническим или казуальным измерением АД огромны – суточное мониторирование АД (СМАД) позволяет судить о суточном профиле АД, дает информацию об эпизодах повышения АД в периоды эмоционального или физического перенапряжения.

Литература:

Обязательная:

Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления; методические аспекты и клиническое значение. М., 1999, 234 с.; Пшеницын А.И., Мазур Н.А. // Суточное мониторирование артериального давления. - М., 2007.-216 с.

Дополнительная:

Sergei M. Chibisov, Germaine Cornélissen, Franz Halberg.// Sphygmochrons: blood pressure (BP) and heart rate (HR) monitoring profiles for comparisons with non-Muscovite peers. . // Материалы третьей Межд. конф. «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского» 10-12 октября 2005 г., С. 416-418,

Семинар: (2 ч.) *Мониторирование артериального давления и анализ результатов.*

Литература указана к лекции, неделя 4.

Вопросы к семинару:

1. Знакомство с аппаратурой
2. Программное обеспечение (характеристика программы EZ doktor, характеристика программы AND)
3. Основные параметры АД (типы суточных кривых АД)
4. Признаки гипертензии, прогноз сердечно-сосудистого риска

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 5: Лекция (2 ч). **Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.** В настоящее время суточное мониторирование ЭКГ представляет собой неотъемлемую часть комплексной оценки сердечно-сосудистой системы. Продолжительный мониторинг ЭКГ является доступным высокоинформативным способом оценки сердечного ритма. Запись ЭКГ в течение суток проводится в амбулаторном режиме, пациент продолжает выполнять привычные для него нагрузки. Через сутки прибор снимают и проводят подробный анализ суточной записи ЭКГ. Методика холтеровского мониторирования ЭКГ позволяет оценить деятельность сердца в условиях обычной активности пациента (реакция сердца на физическую и эмоциональную нагрузку, состояние сердца во время сна, ритм и проводимость сердца в течение суток, выявляет эпизоды болевой и безболевой

ишемии миокарда, позволяет уточнить причину обмороков и предобморочных состояний и т.д.). Методика высокоинформативна и абсолютно безопасна для пациента.¹ При всех своих неоспоримых достоинствах метод суточного мониторирования ЭКГ по Holter обладает одним существенным недостатком: результаты обследования становятся доступны для анализа только после завершения исследования. Отсутствие возможности оперативного контроля за состоянием электрической активности сердца у пациентов послужило основанием для разработки и создания системы телеметрического ЭКГ контроля реального времени у 6 пациентов, адаптированной к условиям клиники.

Литература:

Обязательная:

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). J Am Coll Cardiol 1999; 34: 912-48.

Дополнительная:

Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. М: Медпрактика, 1998. 145 с.; Макаров Л.М. Дифференцированные показания к проведению Холтеровского мониторирования у детей.” Вестник аритмологии 2000 N 18 Материалы конгресса “Детская кардиология 2000” Москва 1-3 июня 2000г. с.29-30; Л.М.Макаров, Школьников М.А., Комолятова В.Н., Кравцова Л.А., Чупрова С.Н. Показания к проведению Холтеровского мониторирования у детей: 10 лет спустя. Педиатрия 2 2001; Макаров Л.М., Школьников М.А., Березницкая В.В. Структура ритма сердца в период сна у здоровых подростков по данным Холтеровского мониторирования. Тер Архив. 1999;1:19-22; Макаров Л.М. Структура циркадного ритма сердца при Холтеровском мониторировании. Кардиология 1999;11:34-37.

¹ <http://www.ecg.ru/conf/semholter/zador.html>

Семинар: (2 ч.) Основы холтеровского мониторинга.

Литература указана к лекции, неделя 5.

Вопросы к семинару:

1. Знакомство с аппаратурой
2. Общие положения
3. Программное обеспечение
4. Основные изучаемые параметры деятельности сердца, параметры АЭКГ

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 6: Лекция (2 ч). Применение капиллярного электрофореза в области медицинской диагностики и хронодиагностики сердечно-сосудистой патологии. Капиллярный электрофорез – это метод анализа сложных смесей, использующий электрокинетические явления – электромиграцию ионов и других заряженных частиц и электроосмос – для разделения и определения компонентов. Эти явления возникают в растворах при помещении их в электрическое поле, преимущественно, высокого напряжения. Если раствор находится в тонком капилляре, например, в кварцевом, то электрическое поле, наложенное вдоль капилляра, вызывает в нем движение заряженных частиц и пассивный поток жидкости, в результате чего проба разделяется на индивидуальные компоненты, так как параметры электромиграции специфичны для каждого сорта заряженных частиц. В то же время, возмущающие факторы, как то: диффузионные, сорбционные, конвекционные, гравитационные и т.п., в капилляре существенно ослаблены, благодаря чему достигаются рекордные эффективности разделений. Это прибор позволяющий контролировать уровень медикаментов в крови, моче, ЦСЖ или слюне при минимальной пробоподготовке или вообще без нее, производить анализ катехоламинов и других биогенных аминов крови и мочи. (в комплекте с лазерным флуориметром). А также производить: Анализ белков крови и мочи. Определение гликозилированного гемоглобина при са-

харном диабете, аномальных гемоглобинов при талассемии и сходных заболеваниях. Анализ липидного профиля крови. Анализ биологически активных пептидов в крови и моче. Определение изоферментов креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, и т.п. Система капиллярного электрофореза обладает рядом преимуществ: простота аппаратного оформления; отсутствие твердого сорбента в капилляре исключает возможность его "старения", химической и физической деструкции и любого неспецифического связывания с ним компонентов пробы, для анализа необходимы малые количества (что позволяет исследовать биологические жидкости небольшого объема). Наибольшая популярность до настоящего времени принадлежит электрофорезу белков как одному из наиболее информативных лабораторных тестов, используемых в настоящее время*. Он предполагает огромную диагностическую информацию, особенно когда исследование дополняется такими высокоспецифичными тестами как иммуноэлектрофорез, количественной оценкой иммуноглобулинов и других специфических протеинов, Т- и В-лимфоцитов и стадий трансформации лимфобластов.

Литература:

Обязательная:

Руководство по капиллярному электрофорезу (Лекции проф. Энгельгардта Х.). Научный совет Российской академии наук по хроматографии. М., 1996. 45с.

Дополнительная:

*Эйнштейн Э.Р. "Белки мозга и спинномозговой жидкости в норме и патологии; пер. с англ. - М., 1988 г

Семинар: (2 ч.) *Диагностическая ценность капиллярного электрофореза*

Литература указана к лекции, неделя 3.

Вопросы к семинару:

1. Основная цель электрофореза с иммунофиксацией.

2. Характеристика электрофореграмм при гиперлипидемиях.
3. Клиническое значение электрофореза изоферментов креатинфосфокиназы.
4. Основные точки приложения электрофореза в диагностике гемоглобинопатии.

Самостоятельная работа слушателей - 4 часа

Неделя 7: *Лекция (2 ч).* Телеметрическое мониторирование в хронокардиологии

Телемедицина – это направление на стыке нескольких областей: медицины, телекоммуникаций, информационных технологий, образования. Выбор оптимального способа мониторирования ЭКГ должен определяться целью исследования. Непрерывное (холтеровское) мониторирование ЭКГ рекомендуют проводить в том случае, когда необходимо осуществить количественную оценку уже диагностированных нарушений ритма сердца, частоты сокращений сердца в разные периоды суток, выявить бессимптомные аритмии и нарушения проводимости сердца у пациентов, у которых симптомы возникают ежедневно или практически каждый день. Кроме этого, непрерывное (холтеровское или имплантированное мониторирование ЭКГ с автоматической активацией устройства) показано пациентам, у которых эпизоды потери сознания повторяются, вследствие чего они не способны самостоятельно прикрепить или активизировать подобный регистратор. Ценность амбулаторного телемониторинга ЭКГ значительно возрастает, если он проводится в реальном времени и подвергается специальному анализу в телемедицинском центре. Все данные записываются на жесткий диск компьютера и сохраняются в архиве. Эта методика обеспечивает в реальном времени наблюдение за 6 пациентами одновременно (без ограничения их активности). Телеметрический контроль ЭКГ позволяет не только выявить нарушения ритма сердца, изучить условия возникновения аритмии, контролировать эффективность лечения, но и немедленно реагировать на обнаруженные у пациента изменения. Продолжительность исследования гибко

варьирует в зависимости от поставленных задач и составляет от одного часа до нескольких суток.

Телметрическое мониторирование в эксперименте подразумевает использование специального оборудования, включающего в себя имплантируемые животному радиодатчики, приёмник радиосигнала, блок сбора информации и программное обеспечение, позволяющее производить анализ регистрируемых показателей на ПК. Главной особенностью данной методики является возможность суточного мониторирования таких показателей, как артериальное давление, ЭКГ, давления в полостях сердца и др. у животных в условиях реальной гемодинамики. Преимущество телметрического мониторирования в эксперименте заключается главным образом в отсутствии влияния наркоза и стрессовой реакции животного на определяемые показатели.

Литература:

Обязательная:

ACC/AHA Practice Guidelines. – ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography, 1999.

Дополнительная:

1. Kail E., Khor S., Fugedi K. et al. Automated wavelet arrhythmia analysis for on-line GPRS mobile telemedicine ECG monitoring // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (Suppl.). – P. 20-28; Markus C., Wallbruck B., Stellbrink P. et al. Feasibility and clinical utility of home monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillators // Abstract of the ESC Congress. – 2004. – P. 1025.

2. Telemetry Information Guide / Copyright© Transoma Medical, 2003.

3. Web Site: www.datasci.com

Семинар: (2 ч.) Телметрическое мониторирование в кардиологии.

Вопросы к семинару:

1. обеспечить подтверждение жалоб пациента с помощью ЭКГ в момент их возникновения;

2. повысить эффективность наблюдения за амбулаторными больными;
3. повысить выявляемость нарушений сердечного ритма при редких пароксизмальных состояниях и дополнить результаты других методов обследования кардиологических больных;
4. оптимизировать контроль антиаритмической и антиангинальной терапии Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 8: Лекция(2 ч). Хронотерапия и хронофармакология. В хронофармакологии развиваются следующие направления. *Хронофармакокинетика* изучает ритмические изменения фармакокинетических показателей: максимальной концентрации лекарства в плазме и форменных элементах крови, времени, необходимого для ее достижения, времени ее уменьшения до половины исходной, времени, в течение которого происходит полное исчезновение лекарства из крови и площади под кривой концентрации лекарства в крови как функции времени. Совокупность указанных параметров определяет понятие биодоступность лекарства. Хронэстезия - это ритмическое изменение чувствительности биосистемы, которая измеряется величиной пороговой или малой дозы, вызывающей минимальное изменение величины исследуемого параметра функции или обмена веществ.

Хронофармакологические критерии являются чрезвычайно важными в терапии различных заболеваний.

Хронотерапия - это лечение, направленное на восстановление здоровья организма с учетом особенностей изменения его временной структуры и хронофармакологии лекарств, путем снижения разовых, суточных и курсовых доз фармакологических препаратов, уменьшения выраженности побочных явлений. При проведении хронотерапии используются следующие методы: имитационный (подражающий) и привентивный (упреждающий) и метод «навязывания ритма». Применение хронобиологического метода в совершенствование тактики и стратегии в лечении заболеваний сердца позволяет достигать значительных успехов.

Литература:

Обязательная: Арушанян Э.Б. «Хронофармакология на рубеже веков», 2005, Ставрополь, 575 с.

Дополнительная: Заславская Р.М., Халберг Ф., Ахметов К.Н.// Хронотерапия артериальной гипертензии.-М.: 1996.- 256 с.

Семинар: (2 ч.) *Характеристика показателей определяемых при холтеровском мониторировании.*

Литература указана к лекции, неделя 6.

Вопросы к семинару:

1. Физиологические показатели работы сердца и их значение в норме
2. Регуляция функционирования сердца
3. Анализ ритма сердца по Баевскому Р.М.
4. Диагностика ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 9: Лекция (2 ч). Методы статистического анализа применяемые в биологии и в медицине.

В настоящее время в мире воздействию светового загрязнения (иными словами, освещения ночью) подвергается довольно большое количество людей. Такое воздействие может быть связано с профессией (специалисты и рабочие, работающие в ночные смены), или может быть обусловлено привычкой и стилем жизни. В эпидемиологических исследованиях установлено увеличение риска сердечно-сосудистой патологии и развития рака молочной железы у работающих по ночам. Угнетение функции эпифиза (шишковидной железы) при пребывании в условиях постоянного освещения способствует заболеваниям

сердечно-сосудистой системы и канцерогенезу, в то время как отсутствие освещения угнетает эту патологию.

Литература:

Обязательная:

Леонов В.П., Ижевский П.В. Применение статистики в медицине и биологии: анализ публикаций 1990—1997 гг. Деп. ВИНТИ 23.01.98X9 179-В98/ГНЦ РФ — Институт биофизики М 1998;10.

Дополнительная:

Шебзухов К.В, Чибисов С.М. // Использование методов кластерного анализа в медицинской статистике Материалы Всероссийской конференции с межд. участ. «Патологическая физиология и современная медицина». М., - 2000., с.228-230,

Семинар: (2 ч.) *Непараметрическая и многомерная статистика.*

Литература указана к лекции, неделя 8.

Вопросы к семинару:

1. Статистика в медицине и биологии, биостатистика, биометрия, описание статистических методов
2. Общепринятые методы статистического анализа: t-критерий Стьюдента, корреляции
3. Метод косинор анализа
4. Кластерный анализ

Самостоятельная работа слушателей - 4 часа

Неделя 10: ЗАЧЕТ