

ТЮМЕНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

научно-практический журнал

№ 1 / 2019

ISSN 2307-4698



ТЮМЕНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Tyumen Medical Journal

2019. Том 21, № 1
30 июля 2019 года
Рецензируемый
научно-практический журнал
Издается с 1999 года.
Выходит 2 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Губин Денис Геннадьевич, главный редактор,
д. м. н., профессор
Петров Иван Михайлович, зам. главного редактора,
д. м. н.
Салов Роман Михайлович, директор проекта

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Бохан Николай Александрович, академик РАН,
д. м. н., профессор (Томск)
Медведева Ирина Васильевна, академик РАН,
д. м. н., профессор (Тюмень)
Борисенков Михаил Федорович, д. б. н., профессор
(Сыктывкар)
Вайнерт Дитмар, Ph. D. (Галле, Германия)
Ветошкин Александр Семенович, д. м. н. (Тюмень)
Гапон Людмила Ивановна, д. м. н., профессор
(Тюмень)
Григорьев Павел Евгениевич, д. б. н. (Симферополь)
Зотов Павел Борисович, д. м. н., профессор (Тюмень)
Корнелиссен Жермен, Ph. D. (Миннеаполис, США)
Меринов Алексей Владимирович, д. м. н. (Рязань)
Рагозин Олег Николаевич, д. м. н. (Ханты-Мансийск)
Семченко Валерий Васильевич, д. м. н., профессор
(Омск)
Соловьев Георгий Сергеевич, д. м. н., профессор
(Тюмень)
Суховская Ольга Анатольевна, д. б. н. (С.-Петербург)
Шуркевич Нина Петровна, д. м. н. (Тюмень)
Янин Владимир Леонидович, д. м. н., профессор
(Ханты-Мансийск)
Гумарова Ляззат Жанбулатовна, к. б. н.
(Актюбинск, Казахстан)
Коломейчук Сергей Николаевич, к. б. н.
(Петрозаводск)

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ:

ПИ № ТУ72-01513 от 29 марта 2018 г.

ISSN: 2307-4698

ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

www.tyumsmu.ru; www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЯ:

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54,
научно-издательский отдел.
Телефон (3452) 20-07-07, e-mail: dgubin@mail.ru.

EDITORIAL STAFF:

Gubin D. G., Editor in Chief,
Ph. D., prof. (Tyumen)
Petrov I. M., Deputy Editors in Chief,
Ph. D. (Tyumen)
Salov R. M., Project director

EDITORIAL BOARD:

Bohan N. A., academician
of the Russian Academy of Sciences,
Ph. D., prof. (Toms)k)
Medvedeva I. V., academician
of the Russian Academy of Sciences,
Ph. D., prof. (Tyumen)
Borisenkov M. F., Ph. D., prof.
(Syktyvkar)
Weinert D., Ph. D. (Halle, Germany)
Vetoshkin A. S., Ph. D. (Tyumen)
Gapon L. I., Ph. D., prof. (Tyumen)
Grigoriev P. Ye., Ph. D. (Simferopol)
Cornélissen G., Ph. D. (Minneapolis, USA)
Zotov P. B., Ph. D., prof. (Tyumen)
Merinov A. V., Ph. D. (Ryazan)
Ragozin O. N., Ph. D.
(Khanty-Mansiysk)
Semchenko V. V., Ph. D., prof. (Omsk)
Solovyev G. S., Ph. D., prof. (Tyumen)
Sukhovskaya O. A., Ph. D.
(St. Petersburg)
Shurkevich N. P., Ph. D. (Tyumen)
Yanin V. L., Ph. D., prof.
(Khanty-Mansiysk)
Gumarova L. Zh., Ph. D. (Aktyubinsk,
Kazakhstan)
Kolomeychuk S. N., Ph. D.
(Petrozavodsk)

PROMOTERS:

Tyumen State Medical University

ISSN: 2307-4698

Internet:

www.tyumsmu.ru;

www.elibrary.ru

Address of the editorial and publisher:

54, Odesskay St., Tyumen, 625023, Russia.
Tel. (3452) 20-07-07
E-mail: dgubin@mail.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

Губин Д. Г. Вводная к 1-му номеру Хрономедицинского Журнала (Journal of Chronomedicine)	3
Прокопьев Н. Я. Выдающийся ученый хронобиолог, наставник и учитель Губин Геннадий Дмитриевич.....	6
Germaine Cornelissen, Kuniaki Otuska, Denis Gubin Honoring Gennady Gubin and his lifetime achievements.....	8
Корнелиссен Ж., Отицка К., Губин Д. Посвящение Геннадию Губину и его творческому наследию.....	13
Губин Д.Г., Корнелиссен Ж. Факторы, которые необходимо учитывать при постановке задачи адекватного контроля артериального давления.....	14
Губин Д. Г. Хронодиагностика и хроноterapia – основа персонализированной медицины	20
Рагозин О. Н., Шаламова Е. Ю., Татаринцев П. Б., Петров И. М. Фотопериодическая устойчивость хронотипа	41
Бонь Е. И., Зиматкин С. М. Постнатальный морфогенез внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы	44
Зиматкин С. М., Заерко А. В., Федина Е. М., Островская О. Б., Конончик А. Э. Постнатальное развитие ультраструктуры гистаминергических нейронов мозга крысы	50
Колунин Е. Т., Прокопьев Н. Я., Дуров А. М., Губин Д. Г. Динамика возрастных значений уровня адаптационного потенциала по Л. А. Коневских у мальчиков второго детства, занимающихся греко-римской борьбой.....	55
Требования к авторам.....	59

CONTENTS

Gubin Denis Introduction to the 1 st issue of journal of chronomedicine	6
Prokopiev N. Y. Eminent russian chronobiologist, mentor and teacher Gennady Gubin	8
Gubin D. G., Cornelissen G. Factors that must be considered while solving the problem of adequate control of blood pressure	20
Gubin D. G. Chronodiagnostics and chronotherapy – frontiers for personalized clinical medicine	40
Ragozin O. N., Shalamova E. Yu., Tatarintsev M. Yu., Petrov I. M. Photoperiodic stability of chronotype	44
Bon E. I., Zimatkin S. M. Postnatal morphogenesis of the internal pyramidal neurons of rat neocortex.....	49
Zimatkin S. M., Zaerko A. V., Phedina K. M., Ostrovskaya O. B., Kononchik A. E. The ultrastructure development of rat brain histaminergic neurons in postnatal ontogenesis.....	54
Kolunin E. T., Prokopiev N. J., Durov A. M., Gubin D. G. Dynamics of age-dependent adaptive capacity estimated by methof of l. a. konevskikh in boys 8-12 years of age engaged in greco-roman wrestling sports.....	58

Губин Д. Г.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск

**ВВОДНАЯ К 1-МУ НОМЕРУ ХРОНОМЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА
(JOURNAL OF CHRONOMEDICINE)**

Тюменский государственный медицинский университет принял решение профильного развития «Тюменского медицинского журнала» в направлении одной из своих старейших научных школ, вопросам хронобиологии и хрономедицины (многообразию временной организации, динамических и ритмических процессов в организме и в окружающей среде, во взаимосвязи со здоровьем человека).

В настоящее время в России нет специализированных журналов, посвященных биологическим часам, хронобиологии и хрономедицине, роли фактора времени и цикличности в многообразных процессах природы и живых систем. В мире существует несколько международных изданий, освещающих ритмические процессы в живых организмах, среди которых многолетнюю историю имеют такие журналы как Journal of Biological Rhythms, Chronobiology International, Biological Rhythm Research, Journal of Circadian Rhythms. Однако нет ни одного журнала, который был бы, прежде всего, посвящен хрономедицине. Мы ставим перед собой цель профильного развития журнала в этом направлении и, в дальнейшем, задачу войти в перечень ВАК и международные системы Google Scholar, Scopus, ISI под новым названием Journal of Chronomedicine.

Первый номер Тюменского хрономедицинского журнала (Journal of Chronomedicine), коллектив Тюменского государственного медицинского университета и редакционная коллегия посвящают двум знаменательным датам – 90-летию юбилею основателя Тюменской школы хронобиологии, одного из первых исследователей биологических ритмов в онтогенезе, основателя кафедры биологии Тюменского медицинского университета, Губина Геннадия Дмитриевича (род. 20.08.1928) и совсем недавней знаменательной дате, 100-летию юбилею Франца Халберга, одного из основателей современной хрономедицины (род. 5.07.1919).

Ключевые слова: история, хронобиология, циркадный, циркадианный, Губин Геннадий Дмитриевич, Франц Халберг, юбилей.

Предваряя статьи первого номера, большинство которых посвящено научному наследию двух выдающихся юбиляров, в первой статье (Прокопьев, 2019) своими воспоминаниями об учителе делится один из самых плодотворных студентов Геннадия Дмитриевича Губина, видный тюменский ученый и биограф, автор многотомной энциклопедии творческих биографий «Храня благодарную память», Николай Яковлевич Прокопьев.

Вторая статья (Cornelissen et al., 2019), посвященная научному наследию Геннадия Дмитриевича Губина подготовлена профессором Жермен Корнелиссен (университет Миннесоты, США). Жермен – одна из ведущих в мире хронобиологов и специалистов в области анализа временных рядов, ближайший коллега Франца Халберга, уже более 40 лет работающая в созданной им лаборатории хронобиологии Университета Миннесоты.

В третьей статье (Губин и Корнелиссен, 2019), посвященной подводным камням при анализе и интерпретации динамики артериального давления, авторы уделили внимание основным факторам, без учета которых невозможно совершенствование методов диагностики патологий, основанных на определении артериального давления. В работе также особо отмечен уникальный опыт и неоценимый вклад Франца Халберга в развитии научных исследований вариа-

бельности артериального давления.

В четвертой статье (Губин, 2019) была поставлена задача в доступной форме сформулировать наиболее актуальные задачи трансляции многолетних достижений фундаментальной хронобиологии – внедрение принципов диагностики патологии с позиций временной организации и вариабельности клинически значимых показателей. В работе сформулированы базовые концепции хронопатологии, хронодиагностики и хронотерапии.

В следующей работе один из наиболее известных российских хронобиологов, Олег Рагозин и его коллеги обосновывают авторскую методику определения индекса фотопериодической устойчивости для оценки физиологических сезонных флюктуаций индивидуального хронотипа на примере северных регионов Тюменской области (Рагозин и др., 2019).

Шестая (Бонь и Зиматкин, 2019) и седьмая статьи (Зиматкин и др., 2019), подготовленные коллегами из Белоруссии, посвящены временным закономерностям постнатального онтогенеза млекопитающих. Следует подчеркнуть, что исследования временных закономерностей онтогенеза всегда было одним из основных научных интересов Геннадия Дмитриевича Губина. В работе Бонь Е. И. и Зиматкина С. М. представлены результаты комплексного количественного анализа динамики постнатального морфогене-

за внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы, прогрессивный рост и дифференцировка перикарионов и нейропиля внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы, становление структурных и метаболических характеристик их органелл, сопровождающихся нарастанием иммунореактивности молекулярных маркёров созревания этих нейронов. В работе Зиматкина С. М. и соавторов проведена оценка ультраструктурных изменений гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса крысы в постнатальном онтогенезе по данным электронной микроскопии. Авторы пришли к выводу, что в динамике постнатального развития происходит укрупнение гистаминергических нейронов, уменьшение числа ядрышек и субъединиц рибосом между ядрышками

и кариолеммой, снижение складчатости и числа пор кариолеммы на фоне увеличения общего числа оргanelл.

В седьмой работе коллектив авторов (Колунин и др., 2019) представили результаты анализа динамики показателей сердечно-сосудистой системы в постнатальном онтогенезе человека. В статье приведена хронобиологическая оценка уровня адаптационного потенциала, рассчитанного по методу Л. А. Коневских с соавт. (Патент RU 2314019) у мальчиков периода второго детства (8-12 лет), регулярно занимающихся греко-римской борьбой и сделаны выводы относительно возможности и лимитирующих факторов практического применения данного метода оценки адаптационного потенциала у детей – спортсменов.

ГУБИН ГЕННАДИЙ ДМИТРИЕВИЧ (20.08.1928-30.09.2008)



20 августа 2018 года Тюменский медицинский университет отметил 90-летний юбилей одного из основателей вуза, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ, кавалера ордена Знак Почета, Губина Геннадия Дмитриевича.

Геннадий Губин – один из корифеев хронобиологии, посвятивший изучению организации биологических процессов во времени почти 50 лет своей плодотворной научной карьеры. Еще в конце 50-х годов прошлого века, изучая образцы тканей клеток печени, полученных в разное время суток, Геннадий Губин установил, что содержание гликогена, белков, ДНК и РНК в них значительно варьирует. В последствии Геннадий Дмитриевич пришел к выводу, что степень различий между полученными в разное время гистологическими и физиологическими показателями направленно изменяется в филогенезе и в онтогенезе позвоночных. Им была установлена общебиологическая закономерность изменения амплитуды суточного ритма в течение жизни человека и у разных видов животных, в последствии получившая широкую

известность как концепция «волчка». Графическая модель концепции волчка изображена на обложке нашего журнала. Модель напоминает крутящуюся игрушку, волчок. Каждый виток спирали в данной модели символизируют величину амплитуды суточного ритма. Внизу спирали – начальные этапы постнатального онтогенеза, наверху – наиболее поздние его этапы. Закономерность отражает универсальный характер динамики циркадианной амплитуды, которая для различных показателей жизнедеятельности максимальна в зрелом возрастном периоде и свидетельствует о наибольшем уровне здоровья. Сегодня многочисленные новые исследования, проведенные на разных уровнях организации, включая молекулярно-генетический, подтверждают справедливость гипотезы Геннадия Губина, демонстрируя значение поддержания высокого уровня амплитуды циркадианной ритмов как универсального критерия, взаимосвязанного со здоровьем и долголетием (обзор в данном номере, Губин, 2019; Cornelissen et al., 2019).

Геннадий Дмитриевич стал не только одним из основателей Тюменского медицинского университета, но и одним из основоположников российской и мировой хронобиологии. В частности, он сыграл ключевую роль в проведении первого в СССР международного симпозиума по хронобиологии и хрономедицине, который Тюменская земля принимала в 1982 году.

Геннадий Губин также был одним из первых ученых, кто видел будущее медицины во внедрении хронобиологической методологии, регулярно иллюстрируя в своих лекциях тезис «лечить больного, а не болезнь» перспективой развития технологий хронодиагностики и хронотерапии.

ФРАНЦ ЮЛИУС ХАЛБЕРГ (5.07.1919-9.06.2013)



5 июля 2019 года мировое научное сообщество отметило 100-летний юбилей одного из отцов-основателей хронобиологии, создателя лаборатории хронобиологии университета Миннесоты, США, Франца Халберга.

Франц Халберг – всемирно известный ученый, первый президент Международного общества хронобиологов, почетный профессор многих университетов, неоднократный номинант на Нобелевскую премию, вдохновивший идеями хронобиологии не одно поколение учеников и последователей по всему земному шару. Франц Халберг является автором термина «циркадианный», или «циркадный» ритм (Halberg et al., 1959), основоположником концепции «микроскопии времени» и косинор-анализа, создателем модели хронома (закономерной временной организации параметров жизнедеятельности, состоящей из ритмов разной частоты, трендов и шумов). Будучи по образованию врачом, Франц Халберг стоял у истоков хрономедицины. Коллег и учеников Франц Халберг поражал уникальной работоспособностью, неиссякаемым энтузиазмом, энциклопедической эрудицией, свободным владением шестью языками, включая латынь и поэтическим дарованием. Профессор Халберг был среди первых активных пропагандистов исследований больших баз данных, в его лабораторию в течение нескольких десятилетий стекались уникальные данные не только многодневных, но и многолетних наблюдений. Интересы Франца Халберга никогда не ограничивались отдельными ритмами. Он предложил несколько вариантов классификации ритмов по частоте и природе, разработал представления об ультрадианных и инфрадианных ритмах. Пожалуй, нет не одного, доступного анализу биологического цикла, изучением которого бы Франц Халберг не занимался. В последние годы жизни Франц уделял большое внимание вопросам хроноэпидемиологии, изучая влияние гелиокосмических факторов на заболеваемость и смертность. Профессор Халберг объехал, без преувеличения, весь мир, много раз бывал в России, а в 1996 году посетил и Тюменский медицинский университет. В течение более чем 40 лет, Франц Халберг непрерывно изучал и совершенствовал методологию мониторинга и анализа вариабель-

ности артериального давления и, возможно был тем ученым, который знал о закономерностях вариабельности артериального давления больше любого другого человека. В одной из работ данного номера (Губин и Корнелиссен, 2019), его коллеги и ученики сделали попытку кратко, но ёмко представить комплексный характер динамики артериального давления, заострив внимание на основных факторах, оказывающих влияние на вариабельность одного из самых изучаемых, но далеко не самого простого клинического показателя.

Литература:

1. Halberg F. [Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle]. *Int Z Vitaminforsch Beih* 1959; 10:225-96.
2. Прокопьев Н.Я. Выдающийся ученый хронобиолог, наставник и учитель, Губин Геннадий Дмитриевич. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):
3. Cornelissen G., Otuska K., Gubin D. Honouring Gennady Gubin and his lifetime achievements. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):
4. Губин Д.Г., Корнелиссен Ж. Факторы, которые необходимо учитывать при постановке задачи адекватного контроля артериального давления. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):
5. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хроноterapia – основа персонализированной медицины. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):
6. Рагозин О.Н., Шаламова Е.Ю., Татаринцев П.Б., Петров И.М. Фотопериодическая устойчивость хроно-типа. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):
7. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Постнатальный морфогенез внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):
8. Зиматкин С.М., Заерко А.В., Федина Е.М., Островская О.Б., Конончик А.Э. Постнатальное развитие ультраструктуры гистаминергических нейронов мозга крысы. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):
9. Колунин Е.Т., Прокопьев Н.Я., Дуров А.М. Губин Д.Г. Динамика возрастных значений уровня адаптационного потенциала по Л.А. Коневских у мальчиков второго детства, занимающихся греко-римской борьбой. *Journal of Chronomedicine* (Тюменский медицинский журнал). 2019; 21 (1):

Сведения об авторе

Губин Денис Геннадьевич, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск

Gubin Denis

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center,

Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

INTRODUCTION TO THE 1ST ISSUE OF JOURNAL OF CHRONOMEDICINE

Tyumen State Medical University decided to develop further former «Tyumen Medical Journal» in the direction of one of University's oldest scientific schools, chronobiology and chronomedicine (variety of dynamical and rhythmic processes in our body and in the environment, in conjunction with human health).

Currently in Russia there are no specialized journals devoted to biological clock, chronobiology and chronomedicine, the role of the time factor and cyclicity in the diverse processes of nature and living systems. Worldwide there are several international journals, devoted to rhythmic processes in living organisms, among which such journals as Journal of Biological Rhythms, Chronobiology International, Biological Rhythm Research, Journal of Circadian Rhythms have a long history. However, there is not a single magazine that is dedicated primarily to chronomedicine. We set ourselves the goal to evolve this journal in this direction under new title, Journal of Chronomedicine.

The first issue of the Journal of Chronomedicine, the team of the Tyumen State Medical University and the Editorial Board dedicate to two significant dates – the 90th anniversary of the founder of the Tyumen school of chronobiology, one of the first researchers of biological rhythms in ontogenesis, the founder of the Department of Biology of the Tyumen Medical University, Gubin Gennady Dmitrievich (b. 20.08.1928) and a very recent Grand Jubilee date, the 100th anniversary of Franz Halberg, one of the founders of modern chronomedicine (b. 5.07.1919).

Keywords: history, chronobiology, circadian, Gubin Gennady, Franz Halberg, anniversary.

DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-1-6-8

Прокопьев Н. Я.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный университет», Тюмень

ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ ХРОНОБИОЛОГ, НАСТАВНИК И УЧИТЕЛЬ ГУБИН ГЕННАДИЙ ДМИТРИЕВИЧ

Первый номер Тюменского хрономедицинского журнала (Journal of Chronomedicine), ранее – Тюменского медицинского журнала, коллектив Тюменского государственного медицинского университета и редакционная коллегия журнала посвящают двум знаменательным датам – 90-летнему юбилею основателя Тюменской школы хронобиологии, одного из первых исследователей биологических ритмов в онтогенезе, основателя кафедры биологии Тюменского медицинского университета, Губина Геннадия Дмитриевича (род. 20.08.1928) и совсем недавней знаменательной дате, 100-летнему юбилею Франца Халберга, одного из основателей современной хрономедицины (род. 5.07.1919).

Предваряя статьи первого номера, большинство которых посвящено научному наследию этих двух выдающихся ученых, своими воспоминаниями об учителе делится один из самых плодотворных в прошлом студентов Геннадия Дмитриевича Губина, видный тюменский ученый и биограф, автор многотомной энциклопедии творческих биографий «Храня благодарную память», Николай Яковлевич Прокопьев.

Ключевые слова: суточный ритм, история, хронобиология, циркадный, циркадианный, Губин Геннадий Дмитриевич, Тюмень, институт, университет.

Со временем из памяти стираются многие жизненные ситуации, но есть такие моменты, которые остаются и с теплотой вспоминаются в течение всей жизни. Сразу после окончания школы я поступил на лечебный факультет только что открывшегося в 1963 году Тюменского медицинского государственного университета и с головой ушёл в студенческую

жизнь. Мы стали знакомиться с нашими преподавателями. Старались узнать о них не только как о педагогах и учёных, но и как людях, преподающих нам анатомию, гистологию, химию, физику и другие предметы. В 1963 году вновь образованный институт только становился на ноги и поэтому мы, первокурсники, ещё до начала первого семестра, старались максимально

помогать нашим преподавателям. Вместе с ними мы, например, готовили различные наглядные пособия, рисовали таблицы и т.д. Будучи направленным на кафедру биологии, я познакомился с её заведующим – молодым доцентом Геннадием Дмитриевичем Губиным. Мы узнали, что наш преподаватель одиннадцать лет назад с отличием окончил в Свердловске медицинский институт. В нём же после окончания аспирантуры на кафедре биологии защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гистохимическая характеристика ткани, консервируемой по методу академика В.П. Филатова», и впоследствии стал доцентом и деканом педиатрического факультета. В июне 1963 года по приказу Министерства здравоохранения РСФСР Геннадий Дмитриевич был направлен в Тюмень для организации медицинского института.

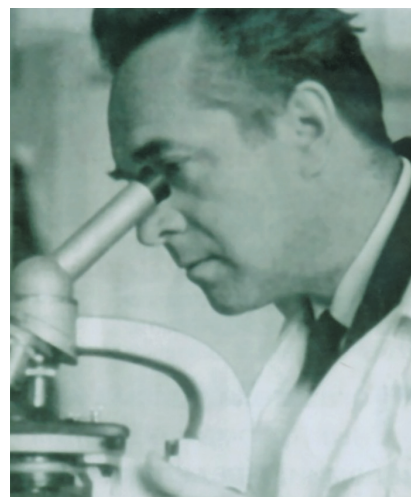
Нам, молодым людям, импонировала манера поведения Геннадия Дмитриевича. Он всегда говорил спокойным, ровным, хорошо поставленным голосом. Общась с ним, мы не замечали времени и часто покидали пределы кафедры поздно вечером, а он продолжал трудиться. К 8 часам утра мы вновь на кафедре, и Геннадий Дмитриевич уже на рабочем месте. Тогда мы не понимали, что такое отношение к работе является своеобразным процессом воспитания, формирования ответственности к делу, которому мы призваны служить.

В течение многих лет, помимо заведования кафедрой, Геннадий Дмитриевич был деканом лечебного и фармацевтического факультетов, проректором по учебной работе. Хочется подчеркнуть, что на этих должностях Геннадий Дмитриевич Губин всегда следовал букве закона, всегда был среди студенчества, всегда трепетно и по-отечески относился к учащимся. Он был любимым преподавателем у студентов, особенно у тех, кто не только хорошо учился, но и стремился пополнить свои знания в области биологии на научном кружке кафедры. Смело отмечу, что кружок при кафедре биологии всегда был востребован, и студенты почитали за честь выполнять научные исследования под руководством Геннадия Дмитриевича. Ярким доказательством этого является то, что многие выпускники института связали свою жизнь с кафедрой биологии, став на ней преподавателями и соискателями учёных степеней (В.П. Латенков, А.М. Дуров, П.И. Комаров, О.А. Воронов, С.В. Рыбин и др.).

С прогрессирующим становлением института возрастал и научный потенциал Геннадия Дмитриевича. Достаточно сказать, что в 1972 году он блестяще защитил докторскую диссертацию на тему «Суточные ритмы биологических процессов в клетках эпителия печени в онто- и филогенезе позвоночных в экспериментальных условиях». Будучи выдающимся хронобиологом, Геннадий Дмитриевич устанавливает долговременные творческие связи с ведущими хронобиологами страны и мира. Впервые, именно благодаря Г.Д. Губину, в Тюмени в стенах медицинского института состоялся международный симпозиум по хроно-

биологии и хрономедицине.

Благодаря многогранному и многоплановым научным исследованиям научной школы профессора, заслуженного деятеля науки России, члена-корреспондента Академии Естествознания, действительного члена



Нью-Йоркской Академии наук, заслуженного профессора Тюменской государственной медицинской академии – Геннадия Дмитриевича Губина, хронобиология шагнула в различные сферы деятельности. Он создал новое научное направление по исследованиям хронобиологических и хрономедицинских проблем жизнедеятельности человека, причём прежде всего в области биологии развития.

При непосредственном участии Г.Д. Губина, учёные-хронобиологи Тюмени с позиций возрастной физиологии изучают вопросы режима труда и отдыха работников нефтегазовой отрасли, профотбора лиц для экспедиционно-вахтовой организации труда. Подвижническая научная и практическая деятельность профессора Губина нашла своё отражение в трёх его монографиях, в более чем 200 научных работах. Под его руководством было выполнено и защищено 5 докторских и 12 кандидатских диссертаций. Труды профессора Губина и его учеников были опубликованы в США, ФРГ, Болгарии, Японии, Чехии.

Как один из многочисленных учеников и почитателей научного таланта профессора Губина я неоднократно обращался к нему за советом. Дело в том, что на протяжении многих лет на тюменской земле благодаря инициаторам метода Г.А. Илизарова (Т.Д. Сатюкова) и метода «закрытого» внутрикостного остеосинтеза (М.Я. Баскевич) разрабатывается методика проведения восстановительного лечения при переломах костей бедра и голени. Перед нами стояла задача – определить наиболее благоприятное, в течение светового дня, время проведения процедуры лечебной физической культуры. Для контроля функциональных систем организма пострадавшего мы стали изучать центральную гемодинамику, используя методику тетраполярной грудной реографии по Тищенко. Мы стремились изучить изменения электрического сопротивления участка пропорционально изменению объёма крови в нём в каждый момент времени проведения ЛФК. Исследования проводили в 8, 12, 16 и 20 часов. Подведя итог проведения процедуры ЛФК в различное время суток, мы установили, что наиболее благоприятным в хронобиологическом плане

является период времени от 12 до 16 часов. Для консультации обратились к профессору Губину, который с неподдельным вниманием и присущей ему научной интуицией указал, посмотрев данные обследования, что наше исследование выполнено грамотно, но требует тщательного математического анализа для подтверждения достоверности результатов. Несмотря на занятость, Геннадий Дмитриевич отправился в вычислительный центр. Там наши первичные данные были заложены в программу Косинор. Пока электронно-вычислительная машина проводила подсчёт результатов исследования и выводила исходные данные на бумагу, мы с ним вели беседу о перспектив-

ности проведённой нами работы. Меня очень вдохновило на дальнейшее проведение исследований то, что полученные машиной расчёты полностью совпадали с тем, что предположил профессор Г. Д. Губин. Иными словами, наше исследование на сто процентов подтвердило его гипотезу о хронобиологическом течении процессов центральной гемодинамики. Как впоследствии оказалось, наиболее благоприятным временем проведения ЛФК у травматологических больных является период от 12 до 14 часов.

Сведения об авторе

Прокопьев Николай Яковлевич, ФГБОУ ВО Тюменский государственный университет, г. Тюмень.

Prokopiev N. Y.

Tyumen State University, Tyumen, Russia

EMINENT RUSSIAN CHRONOBIOLOGIST, MENTOR AND TEACHER GENNADY GUBIN

The first issue of the Tyumen Chronomedical Journal (Journal of Chronomedicine), formerly Tyumen Medical Journal, the team of the Tyumen State Medical University and the Editorial Board dedicate to two remarkable Jubilees – the 90th anniversary of the founder of the Tyumen school of Chronobiology, one of the first researchers of biological rhythms in ontogenesis, the founder of the Department of Biology of the Tyumen Medical University, Gennady Gubin (b. 20.08.1928) and a very recent magnificent Jubilee, the 100th anniversary of Franz Halberg, one of the founders of modern chronomedicine (b. 5.07.1919).

Introducing the articles of the this first issue, most of which are devoted to the scientific heritage of these two outstanding scientists, one of the most fruitful former students of Gennady Gubin, today a prominent Tyumen scientist and biographer, author of multi-volume encyclopedias «Keeping grateful memory», Nikolai Yakovlevich Prokopiev shares his memories of the teacher.

Keywords: daily rhythm, history, chronobiology, circadian, Gubin Gennady, Tyumen, Institute, University.

DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-1-8-13

¹Germaine Cornelissen, ²Kuniaki Otuska, ^{3,4}Denis Gubin

¹ Halberg Chronobiology Center, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

² Executive Medical Center, Totsuka Royal Clinic, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

³ Department of Biology, Medical University, Tyumen, Russia

⁴ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

HONORING GENNADY GUBIN AND HIS LIFETIME ACHIEVEMENTS

Gennady Dmitrievich Gubin (Figure 1) will be remembered primarily for his work on the ontogeny of circadian rhythms, a task continued by his son, Denis Gennadyevich Gubin. The first author first met Gennady in 1989 at a meeting in Halle, GDR. This was a time when ambulatory blood pressure monitors became more readily available. Using this technology, work had started at our laboratory to map the circadian rhythm of blood pressure and heart rate in health from womb to tomb for the derivation of time-specified reference values qualified by gender and age [1-5]. This line of work was in complete alignment with Gennady Gubin's interests [6-11]. Not only could we document gender differences and changes in mean value as a function of age, important changes in the circadian waveform also came to light: a damping of the circadian amplitude, an advance in phase, which also became more labile in the elderly, and a more prominent post-prandial dip. A decrease with age of the circadian amplitude of different hormones related to the circulation had also been documented [12-14].

Keywords: Gubin Gennady, chronobiology, chronomedicine, ontogenesis, aging, circadian rhythm, biography.

Gennady Dmitrievich Gubin (Figure 1) will be remembered primarily for his work on the ontogeny of circadian rhythms, a task continued by his son, Denis Gennadyevich Gubin. The first author first met Gennady in 1989 at a meeting in Halle, GDR. This was a time when ambulatory blood pressure monitors became more readily available. Using this technology, work had started at our laboratory to map the circadian rhythm of blood pressure and heart rate in health from womb to tomb for the derivation of time-specified reference values qualified by gender and age [1-5]. This line of work was in complete alignment with Gennady Gubin's interests [6-11]. Not only could we document gender differences and changes in mean value as a function of age, important changes in the circadian waveform also came to light: a damping of the circadian amplitude, an advance in phase, which also became more labile in the elderly, and a more prominent post-prandial dip. A decrease with age of the circadian amplitude of different hormones related to the circulation had also been documented [12-14].



Figure 1. Gennady Dmitrievich Gubin, born on August 20, 1928, in Tyumen, Siberia, Doctor of Medical Sciences, Professor, and Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, was the founder of a new scientific direction for the study of chronobiological and chronomedical problems in developmental biology. He was a member of the Problem Commission of the Russian Academy of Medical Sciences on Chronobiology and Chronomedicine, and Head of the Department of Medical Biology and Genetics of Tyumen State Medical Academy

The word ontogeny comes from the Greek ὄν, on (gen. ὄντος, ontos), i.e., «being; that which is», and from the suffix -geny from the Greek -γένεια -geneia, which expresses the concept of «mode of production» (<https://en.wikipedia.org/wiki/Ontogeny>). Ontogeny is the origination and development of an organism, usually from the time of fertilization of the egg to the organism's mature form. The term is also used to refer to the study of the entirety of an organism's lifespan. Ontogeny, defined as the developmental history of an organism within its own lifetime, is often contrasted with phylogeny, which

refers to the evolutionary history of a species. While developmental (i.e., ontogenetic) processes can influence subsequent evolutionary (e.g., phylogenetic) processes, individual organisms develop (ontogeny), while species evolve (phylogeny). The term phylogeny derives from the two ancient greek words φύλον (phûlon), meaning «race, lineage», and γένεσις (généσις), meaning «origin, source» (<https://en.wikipedia.org/wiki/Phylogenetics>). Evidence for phylogeny comes from paleontology, comparative anatomy, and DNA sequence analysis, all leading to a phylogenetic tree or tree of life, a diagram showing a pattern of ancestor/descendent relationships, which continues to be modified as new knowledge accumulates.

These two branches of study were once linked by the theory of recapitulation, also called the biogenetic law or embryological parallelism, often expressed using Ernst Haeckel's phrase «ontogeny recapitulates phylogeny» (https://en.wikipedia.org/wiki/Ernst_Haeckel). Historically, this hypothesis stated that the development of the embryo of an animal, from fertilization to gestation or hatching (ontogeny), goes through stages resembling or representing successive stages in the evolution of the animal's remote ancestors (phylogeny). It was formulated in the 1820s by Etienne Serres, based on the work of Johann Friedrich Meckel. Whereas the theory of recapitulation has since been refuted, Haeckel's concepts of heterochrony and heterotopy, the fact that changes in the timing and positioning within the body of aspects of embryonic development would change the shape of a descendant's body compared to an ancestor's, are two key principles of modern evolutionary developmental (evo-devo) biology [15, 16].

Gennady Gubin deserves credit for his added consideration of time in studying ontogeny, by his careful assessment of circadian rhythm characteristics in inferential statistical terms for determining how they change throughout the lifespan. In the light of our shared research interests, it was not surprising that arrangements were made for his son Denis to come to Minnesota to conduct his Ph.D. thesis. It was a great opportunity for our joined teams to extend work on circadian rhythms to other components of the chronome (broad time structures), now that around-the-clock blood pressure and heart rate records spanning a week or longer were available for analysis from newborns to centenarians [1-5]. The first question examined was to determine how ultradians and infradians (components with periods shorter than 20 hours and longer than 28 hours) changed as a function of age. In view of the records' length and sampling intervals, focus was placed on the weekly and half-weekly rhythms and on harmonic terms of the circadian variation.

In an observational study of 72 individuals 12 to 106 years of age, the decreasing circadian amplitude of blood pressure with age was accompanied by an increase in infradian and ultradian prominence, notably of the weekly and half-weekly rhythms and the 3-hour component, Figure 2 [17, 18]. The day-to-day variability in circadian characteristics was also found to increase with age, indicated by an increase in the width of the

95% confidence interval of the circadian period of blood pressure. A variance transposition from the circadian to the neighboring ultradian and infradian domains was found to characterize the elderly human blood pressure chronome, and was proposed to serve as a new, technically implementable biological, rather than chronological, gauge of human aging. Using the amplitude ratio of the circaseptan versus circadian components, the changes with age found in this transverse study were also documented longitudinally in a unique record of a clinically healthy man spanning several decades [19], Figure 3.

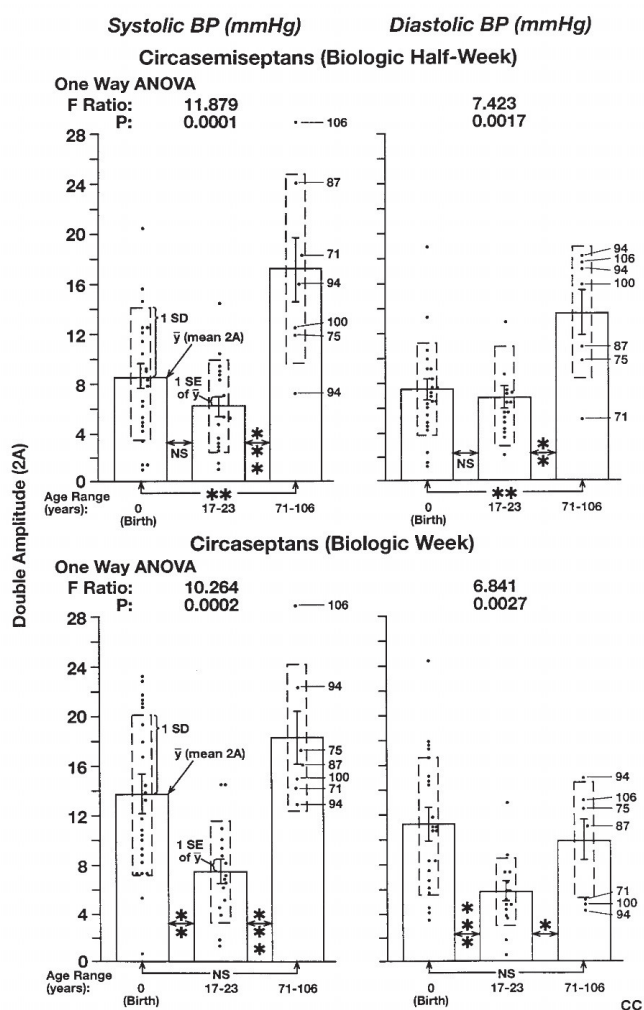


Figure 2. Multiseptan prominence of blood pressure at extremes of human lifespan. © Halberg Chronobiology Center

The week and half-week had been found to be very prominent early in extrauterine life, documented in hundreds of full-term and premature babies monitored in several cooperating centers worldwide, from Italy, Spain, the Czech Republic, Germany and Russia to Japan and Minnesota, where more recent studies on twins provided evidence for their partly endogenous nature [20]. A resurgence of circaseptan and circasemiseptan components in the elderly constitutes a novel feature of human aging. An understanding of the mechanisms underlying the formation of a collateral hierarchy of rhythms and the elucidation of the relative contributions of

the basic genetic input and the modifying environmental factors requires chronome mapping throughout ontogeny, as begun with Gennady and Denis Gubin.

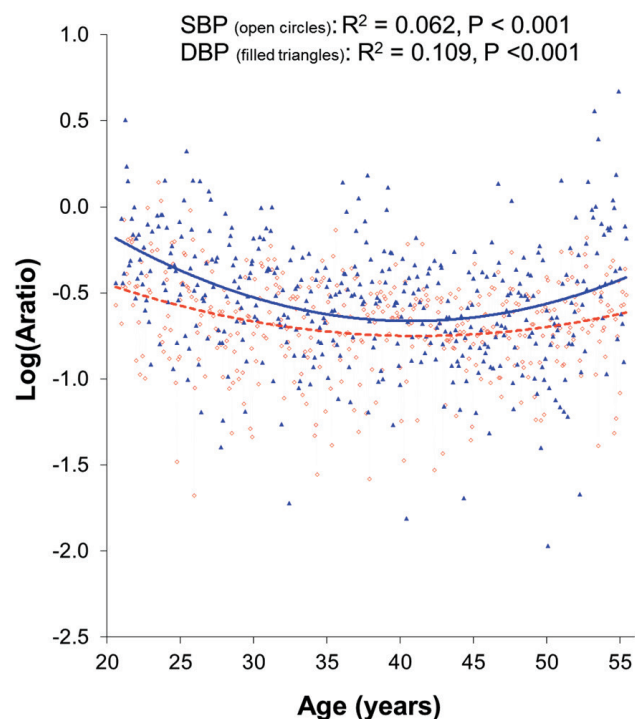


Figure 3. Longitudinal confirmation of changes in the circaseptan-to-circadian amplitude ratio of blood pressure previously observed transversely. Self-measurements from a clinically healthy man. © Halberg Chronobiology Center

The study of mechanisms underlying the biologic week and half week is overdue. Some about-weekly and half-weekly variations, just as circadians, reflect direct or indirect human influences, but they need not be all viewed as mere technogenous or other societal artifacts. About-weekly and half-weekly components have been found to characterize planetary and interplanetary magnetic field disturbances [1], adding to the external factors that need to be specified and considered in biomedicine. Initially, circaseptans and circasemiseptans may have been no more than resonances of living matter with cycles in their environment. But evidence for their partly endogenous nature also stems from their demonstration in early phylogeny in prokaryotic and eukaryotic unicells. In *Euglena gracilis* (Klebs), the circaseptan observed in cell division of the wild-type may become a circasemiseptan via mutation [21]. Likewise, in *Acetabularia*, the circaseptan observed in light transmission may become a circasemiseptan after enucleation [22]. There is much further evidence for a partly built-in biologic week, found primarily in relation to growth and repair mechanisms [23]. In the rat, circaseptans were found to be prominently expressed in dentin accretion, a variable representing growth, even in the absence of a stimulus in continuous light under free-running conditions, and to remain prominent after lesioning of the suprachiasmatic nuclei [24]. A genetically anchored, environmentally resonant

biological week and half-week in vitro and in vivo intermodulate with other components of broader time structures to reveal rhythmic 3- or more-way feedsideward mechanisms in which, for mammals, melatonin plays the role of modulator via pituitary target gland and/or cellular interactions [25].

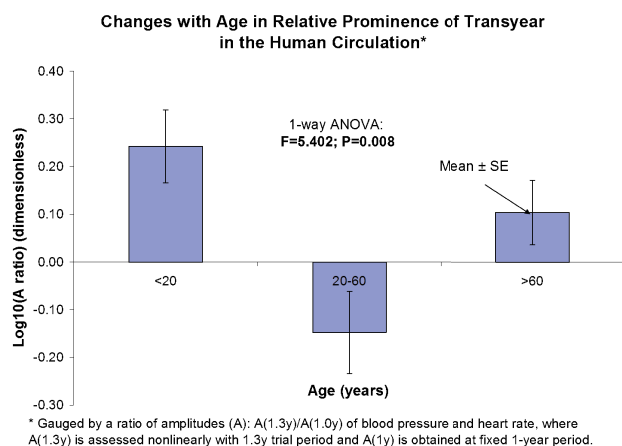


Figure 4. The transyear predominates over the calendar year at birth in the human circulation, whereas the opposite holds true during mid-adulthood. In the elderly, the transyear regains relative prominence over the calendar year. © Halberg Chronobiology Center

Just as circaseptan variations can be more prominent than circadian changes in certain variables and at certain ages, the relative prominence of non-photoc components such as the transyear, with a period of about 1.3 years, can also be more prominent than the yearly changes from summer to winter. As in the case of changes in the relative prominence of circaseptans versus circadians in variables related to the circulation of human babies and in the elderly, the relative prominence of transyears versus the calendar year is much larger in early extrauterine life and in the elderly than in mid-adulthood [26] (Figure 4), perhaps because the former are less synchronized with their socioecological yearly cycles [27]. A similar course with ontogeny is thus found for both the circaseptan-to-circadian and for the transyear-to-circannual amplitude ratios of human blood pressure and heart rate. Curiously, the transyear also overshadows the circannual variation in the case of oxygen evolution in *Acetabularia* [28], Figure 5. Ontogenetic and comparative studies may thus contribute as ontogenetic and phylogenetic memories to locating the sites and time course of life on earth by the sequences of integration of the rhythms into our genome, possibly revealed by their relative prominence in ontogeny and phylogeny [29].

The information to be gained from a systematic and comprehensive mapping of the ontogeny of broad time structures in biota and of the environment in which they evolved led to the project on the BIOSphere and the COSmos (BIOCOS), still ongoing [30]. This project was unanimously endorsed at a meeting called specifically for its discussion, in Moscow on June 30, 1997, under the aegis of and in the main building of the Russian Academy

of Medical Sciences. It was then presented on July 1, 1997, by invitation at a symposium on environmental adaptation, held in St. Petersburg, Russia, at the XXIII International Congress of the International Union of Physiological Sciences [31]. The aim of such a formalized international womb-to-tomb chronome initiative is the mapping of ubiquitous time structures in health and their alterations in disease, for the consideration of a new chronomedically validated trichotomy of «wellness» (validated by euchronomes) versus «disease risk syndromes» (catachronomes) versus «illness» (dyschronomes). In the BIOCOS resolution, coordinated physiological and physical monitoring is advocated for reasons that are equally pertinent to the mainstream of health care [32-35] and to space research [36-39].

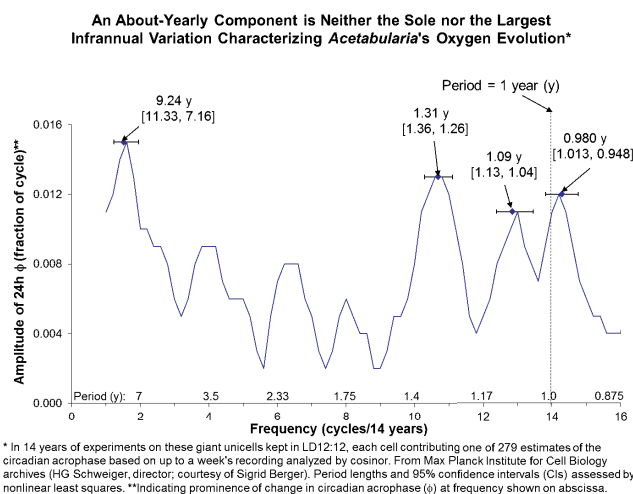


Figure 5. An about-yearly component is neither the sole nor the largest infrannual variation characterizing *Acetabularia*'s oxygen evolution*. © Halberg Chronobiology Center

The 1994 meeting of the Chronobiology and Chronomedicine Committee in Ekaterinburg, Russia, remains vivid in the first author's memory, where she met Gennady Gubin for the last time. It was on her birthday. He was there with Denis, with whom his legacy is kept alive and with whom cooperation continues to this day. To the association of cardiovascular disease risk with abnormal patterns of blood pressure and heart rate [40], following in his father's footsteps, Denis is uncovering relationships between abnormal patterns of body temperature with progression toward non-insulin dependent diabetes mellitus [41] and with progressive retinal ganglion cell loss in primary open-angle glaucoma [42]. Now that a molecular basis has been uncovered as the foundation of the circadian system, work remains to be done to account for basic mechanisms underlying the many other rhythms that most likely have also entered our genetic makeup.

References

1. Halberg F, Breus TK, Cornelissen G, Bingham C, Hillman DC, Rigatuso J, Delmore P, Bakken E, International Womb-to-Tomb Chronome Initiative Group: Chronobiology in space. University of Minnesota/Medtronic Chronobiology Seminar Series, #1, December 1991, 21 pp. of text, 70

figures.

2. Cornelissen G, Haus E, Halberg F. Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb. In: Touitou Y, Haus E (Eds.) *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin: Springer-Verlag 1992; 428-452.
3. Halberg F, Cornelissen G, Carandente A, Bakken E, Young E. Chronobiologic perspectives of international health care reform for the future of children. *Chronobiologia* 1993; 20: 269-275.
4. Cornelissen G, Delmore P, Bingham C et al. A response to the health care crisis: a «health start» from «womb to tomb». *Chronobiologia* 1993; 20: 276-291.
5. Cornelissen G, Otsuka K, Halberg F. Blood pressure and heart rate chronome mapping: a complement to the human genome initiative. In: Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F (Eds.) *Chronocardiology and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos*. Tokyo: Life Science Publishing 1993; 16-48.
6. Gubin G. D., Pospelova N. A., Vlasova V. S. Diurnal Rhythm of RNA and glycogen in fasting animals. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1968; 5 (5): 555-557.
7. Gubin GD, Chesnokov AA. Biorhythm as a diagnostic test of normal and pathological conditions. *Laboratornoe Delo* 1976; 7: 430-432.
8. Gubin GD, Durov AM, Voronov OA, Komarov PI. Changes in the circadian biorhythms in animal and human ontogeny. *Zhurnal Evoliutsionnoi Biokhimii i Fiziologii* 1987; 23 (5): 629-634.
9. Gubin GD, Kashuba EA, Barkova EN, Kardakov IuI, Durova AM. Problems of the use of chronobiology in endocrinology (the ontogenetic, experimental and medical aspects). *Endocrinologie* 1988; 26 (3): 143-153.
10. Weinert D, Gubin GD, Durov AM, Komarov PI. Study of changes in the amplitude of circadian rhythms in postnatal development. *Biulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny* 1990; 110 (9): 316-318.
11. Gubin GD, Weinert D. Biorhythms and age. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* 1991; 22 (1): 77-96.
12. Nelson W, Bingham C, Haus E, Lakatua DJ, Kawasaki T, Halberg F. Rhythm-adjusted age effects in a concomitant study of twelve hormones in blood plasma of women. *J Gerontol* 1980; 35: 512-519.
13. Halberg F, Nelson WL, Haus E. Biologic rhythms, hormones and aging. In *Hormones in Development and Aging*. Vernadakis A, Timiras PS (Eds.) New York: Spectrum Publications 1981; 451-476.
14. Cugini P, Murano G, Lucia P, et al. The gerontological decline of the renin-aldosterone system: a chronobiological approach extended to essential hypertension. *J Gerontol* 1987; 42: 461-465.
15. Gould SJ. *Ontogeny and Phylogeny*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press 1977; 221-222.
16. Jacob F. Evolution by Tinkering. *Science* 1977; 196 (4295): 1161-1166.
17. Gubin D, Cornelissen G, Halberg F, Gubin G. et al. Half-weekly and weekly blood pressure patterns in late human ontogeny. *Scripta medica (Brno)* 1997; 70: 207-216.
18. Gubin D, Cornelissen G, Halberg F, Gubin G, Uezono K, Kawasaki T. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging. *In vivo* 1997; 11: 485-494.
19. Cornelissen G, Sothorn RB, Halberg F. Age and circaseptan-to-circadian prominence of blood pressure in a normotensive clinically healthy man. Abstract 11. In: Eriguchi M (Ed.) *Proceedings, 3rd International Symposium: Workshop on Chronoastrobiology and Chronotherapy*. Tokyo: University of Tokyo Research Center for Advanced Science and Technology, Nov. 9, 2002.
20. Cornelissen G, Engebretson M, Johnson D, Otsuka K, Burioka N, Posch J, Halberg F. The week, inherited in neonatal human twins, found also in geomagnetic pulsations in isolated Antarctica. *Biomed & Pharmacother* 2001; 55 (Suppl 1): 32s-50s.
21. Edmunds L, Balzer I, Cornelissen G, Halberg F. Toward a chronome of *Euglena gracilis* (Klebs). *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24 (Suppl 1): 192-199.
22. Woolum JC, Cornelissen G, Hayes DK, Halberg F. Spectral aspects of *Acetabularia*'s light transmission chronome: effects of enucleation. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24 (Suppl 1): 212-215.
23. Halberg F. Historical encounters between geophysics and biomedicine leading to the Cornélissen-series and chronoastrobiology. In: Schröder W (Ed.) *Long- and Short-Term Variability in Sun's History and Global Change*. Bremen: Science Edition; 2000. pp. 271-301.
24. Shinoda H, Ohtsuka-Isoya M, Cornelissen G, Halberg F. Putative circaseptans or other infradians in murine dentin accretion and the suprachiasmatic nuclei. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24 (Suppl 1): 208-211.
25. Halberg F, Cornelissen G, Conti A, et al. The pineal gland and chronobiologic history: mind and spirit as feedsideways in time structures for prehabilitation. In: Bartsch C, Bartsch H, Blask DE, Cardinali DP, Hrushesky WJM, Mecke W (Eds.) *The Pineal Gland and Cancer: Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy*. Heidelberg: Springer 2001; 66-116.
26. Cornelissen G, Syutkina EV, Watanabe Y, et al. Age and the transyear of human blood pressure. *Science without Borders, Transactions of the International Academy of Science H&E*, 2003/2004; 1: 435-436.
27. Halberg F, Cornelissen G, Regal P, et al. Chronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetics, transyears, near-weeks, near-decades, phylogenetic and ontogenetic memories. *Biomed & Pharmacother* 2004; 58 (Suppl 1): S150-S187.
28. Hillman DC, Cornelissen G, Katinas GS, Berger S, Chibisov S, Halberg F. A 1.3- (trans) year in the oxygen production of a eukaryotic unicell. Abstract, 2nd International Conference, Pathophysiology and Contemporary Medicine, Moscow, Russia, 22-24 April 2004. pp. 401-403.
29. Halberg F, Otsuka K, Katinas G, et al. A chronomic tree of life: ontogenetic and phylogenetic «memories» of primordial cycles – keys to ethics. *Biomed & Pharmacother* 2004; 58 (Suppl 1): S1-S11.
30. Halberg F, Cornelissen G, Schwartzkopff O, et al. P. Spin-offs from blood pressure and heart rate studies for health care and space research (review). *In vivo* 1999; 13: 67-76.
31. Halberg F, Syutkina EV, Cornelissen G. Chronomes render predictable the otherwise-neglected human «physiological range»: position paper of BIOCOS project. *Human Physiology* 24: 14-21, 1998.
32. Gapon LI, Gubin DG, Semukhin EN, Gubin GD. Chronological structure of arterial pressure in hypertensive patients on enalapril. *Klinicheskaya Meditsina* 2001; 79 (3):

- 56-59.
33. Gapon LI, Gubin DG, Sereda TV, Gubin GD, Shurkevich NP, Tonkonog IM. Characteristics of circadian rhythms of arterial pressure and heart rate in hypertensive subjects living in the North of the Tyumen» region. *Klinicheskaia Meditsina* 2002; 80 (8):14-17.
 34. Gubin DG, Gubin GD, Waterhouse J, Weinert D. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiology International* 2006; 23 (3):639-658.
 35. Gubin DG, Gubin GD, Gapon LI, Weinert D. Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms. *Current Aging Science* 2016; 9 (1): 5-13.
 36. Yamamoto N, Otsuka K, Kubo Y, Hayashi M, Mizuno K, Ohshima H, Mukai C. Effects of long-term microgravity exposure in space on circadian rhythms of heart rate variability. *Chronobiology International* 2015; 32 (3): 327-340.
 37. Otsuka K, Cornelissen G, Kubo Y, et al. Intrinsic cardiovascular autonomic regulatory system of astronauts exposed long-term to microgravity in space: observational study. *Npj Microgravity* 2015; 1:15018.
 38. Otsuka K, Cornelissen G, Furukawa S, et al. Long-term exposure to space's microgravity alters the time structure of heart rate variability of astronauts. *Heliyon* 2016; 2 (12): e00211.
 39. Otsuka K, Cornelissen G, Kubo Y, et al. Circadian challenge of astronauts' unconscious mind adapting to microgravity in space, estimated by heart rate variability. *Scientific Reports* 2018; 8 (1): 10381.
 40. Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F. *Chronomics and Continuous Ambulatory Blood Pressure Monitoring – Vascular Chronomics: From 7-Day/24-Hour to Lifelong Monitoring*. Tokyo: Springer Japan, 2016, 870 + lxxv pp. 10.1007/978-4-431-54631-3.
 41. Gubin D, Nelaeva AA, Uzhakova AE, Hasanova YV, Cornelissen G, Weinert D. Disrupted circadian rhythms of body temperature, heart rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Chronobiology International* 2017; 34 (8):1136-1148.
 42. Gubin DG, Malishevskaya TN, Astakhov YS, et al. Progressive retinal ganglion cell loss in primary open-angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. *Chronobiology International* 2019; doi: 10.1080/07420528.2019.1566741.

Сведения об авторах

Cornelissen Germaine, Хронобиологический Центр им. Ф. Халберга, Университет Миннесоты, Миннеаполис, США.

Otsuka Kuniaki, Исполнительный медицинский центр, Королевская Клиника Тоцука, Токийский Женский медицинский университет, Токио, Япония.

Gubin Denis, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень; Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск, Россия.

Адрес для переписки: e-mail: corne001@umn.edu.

¹Корнелиссен Ж., ²Отцука К., ^{3,4}Губин Д.

¹Хронобиологический Центр им. Ф. Халберга, Университет Миннесоты, Миннеаполис, США

²Исполнительный медицинский центр, Королевская Клиника Тоцука, Токийский Женский медицинский университет, Токио, Япония

³ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

⁴Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск, Россия

ПОСВЯЩЕНИЕ ГЕННАДИЮ ГУБИНУ И ЕГО ТВОРЧЕСКОМУ НАСЛЕДИЮ

Геннадия Дмитриевича Губина (рис. 1) мировое научное сообщество будет помнить прежде всего за его работы в области исследований онтогенеза циркадианных ритмов, которую продолжает его сын, Денис Геннадьевич Губин. Первый автор (Жермен Корнелиссен) впервые встретилась с Геннадием в 1989 году на встрече в Галле, ГДР. Это было время, когда амбулаторные мониторы артериального давления стали более доступными. Используя эту технологию, в нашей лаборатории была начата работа по картированию циркадного ритма артериального давления и частоты сердечных сокращений в здоровом состоянии от начала до конца жизни человека для получения зависимых от фактора времени референтных значений с учетом пола и возраста [1-5]. Это направление работы полностью соответствовало интересам Геннадия Губина [6-11]. Мы смогли не только зафиксировать гендерные различия и динамику средних значения в зависимости от возраста, но и выявить ключевые возрастные особенности изменений циркадианной организации и структуры вариабельности: затухание циркадной амплитуды, смещение фазы, которая также становится более лабильной у пожилых людей, и более выраженное дневное снижение артериального давления. Впоследствии было установлено снижение с возрастом циркадной амплитуды различных гормонов, взаимосвязанных с циркуляцией и гемодинамикой [12-14].

Ключевые слова: Губин Геннадий Дмитриевич, хронобиология, хрономедицина, онтогенез, старение, циркадный ритм, биография.

^{1,2} Губин Д.Г., ³ Корнелиссен Ж.¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень² Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск, Россия³ Хронобиологический Центр им. Ф. Халберга, Университет Миннесоты, Миннеаполис, США

ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ПОСТАНОВКЕ ЗАДАЧИ АДЕКВАТНОГО КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Многие врачи до сих пор считают, что однократное измерение артериального давления дает достоверную информацию для принятия диагностического решения и, соответственно, назначения лечения. Однако уже 40 лет назад, задолго до того, как амбулаторный мониторинг артериального давления стал рутинной практикой, было признано, что такая стратегия по сути эквивалентна подбрасыванию монеты и приводит к более чем 40% ложных диагностических заключений (Management Committee, Australian National Blood Pressure Study, 1980). Сегодня мы знаем гораздо больше о природе вариабельности АД и о множестве факторов, которые существенно влияют на то, какие значения АД высвечиваются на экране (независимо от того, какое устройство врач или пациент будут использовать для измерения АД). Значительную роль играет как время суток (фаза суточного ритма), так и циклы ряда других частот, в частности 12-часовой и недельный. Кроме того, временной фактор сказывается не только на величине АД, но и на производных параметрах его вариабельности. Целью настоящего мини-обзора является схематичное, но емкое представление, почему единичные измерения АД не только мало-информативны, но и нередко обманчивы. Представленная информация должна быть использована прежде всего клиницистами широкого профиля, кардиологами, а также специалистами, вовлеченными в развитие технологий телемедицины и концепции персонализированной медицины.

Ключевые слова: Франц Халберг, артериальное давление, вариабельность, гипертензия, циркадианный ритм, диагностика, терапия, персонализированная медицина, телемедицина.

*«One measurement can only tell
you that you are still alive»
(Franz Halberg#)*

*«По одному измерению можно узнать
лишь то, что вы живы»
(Франц Халберг#)*

#Данное высказывание принадлежит ученому, который, пожалуй, знал о динамике артериального давления (АД) больше всех когда-либо живущих, – в течение более чем 40 лет, с момента появления первых стационарных, а затем – амбулаторных мониторов, он скрупулезно исследовал многодневные и многолетние наблюдения АД, измеренного всеми существующими способами, к нему в центр стекались данные мониторинговых исследований со всего мира, в общей сложности это десятки тысяч человек, в т.ч. с уникальными многолетними данными. Каждый из сотен ученых, посещавших лабораторию Халберга, обязательно носил монитор. Сам же он с небольшими перерывами носил монитор более 25 лет, эти уникальные данные позволили получить представление о влиянии самых разнообразных факторов, включая многолетние геокосмические циклы на физиологию артериального давления. Обширная база данных наблюдений лаборатория легла послужила основой для разработки инновационных методологических подходов к анализу

вариабельности показателей сердечно-сосудистой системы и критериев ее нарушения (Vascular Variability Disorders, VVD), которые в дальнейшем показали свою эффективность в прогнозировании сосудистых осложнений, в частности ишемических инсультов.

Многие врачи до сих пор считают, что однократное измерение артериального давления (АД) дает достоверную информацию для принятия диагностического решения и, соответственно, назначения лечения. Однако уже 40 лет назад, задолго до того, как амбулаторный мониторинг артериального давления стал рутинной практикой, было признано, что такая стратегия по сути эквивалентна подбрасыванию монеты и приводит к более чем 40% ложных диагностических заключений (Management Committee, Australian National Blood Pressure Study, 1980). Сегодня мы знаем гораздо больше о природе вариабельности АД и о множестве факторов, которые существенно влияют на то, какие значения АД высвечиваются на экране (независимо от того, какое устройство врач или пациент будут использовать для измерения АД). Значительную роль играет как время суток (фаза суточного ритма), так и циклы ряда других частот, в частности 12-часовой и недельный. Кроме того, временной фактор сказывается не только на величине АД, но и на производных параметрах его вариабельности.

ПОЧЕМУ ЕДИНИЧНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ АД НЕ ТОЛЬКО МАЛО-ИНФОРМАТИВНЫ, НО И НЕРЕДКО ОБМАНЧИВЫ?

Основная причина состоит в том, что «нормальный» уровень АД – вариабельный физиологический параметр, который в значительной мере зависит от множества факторов:

Относительно стабильные (линейные) персональные модификаторы:

Пол – у мужчин АД в среднем выше, в связи с гормональными особенностями; однако уровень гормонов динамически изменяется как в течение суток *, так и с возрастом (Carruccio et al., 2007; Cifkova et al., 2008; Gubin et al., 2017, 2019; Li et al., 2019).

Рост – АД растет почти линейно в зависимости от роста (Evans et al., 2017; Hosseini et al., 2015).

Масса тела, поверхность тела, ИМТ – АД в значительной мере возрастает в зависимости от площади поверхности тела, и том числе в пределах нормального диапазона индекса массы тела, ИМТ (Evans et al., 2017).

Возраст – в связи с возрастной динамикой прежде всего периферического сопротивления сосудов (формула Пуазейля), АД склонно увеличиваться (Губин, 2000; Gubin et al., 1997, 2013). Кроме того, по некоторым данным возрастные тренды систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) гетерохронны – если САД достигает средневозрастного пика только в возрасте около 80 лет, то ДАД – уже в 50 лет; как следствие, пульсовое давление повышается после 50 лет (Cornelissen et al., 1992, 1993). С возрастом также существенно изменяется структура вариабельности АД – снижение ночного АД становится менее выраженным, усиливается 12-часовой компонент, что сопровождается более выраженным провалом дневных значений (что, однако, не обусловлено ни обеденным приемом пищи (обеденное снижение АД у пожилых наименьшее среди всех приемов пищи (Vloet et al., 2003), ни сиестой (Cornelissen et al., 2008; Gubin et al., 2013, 2016). Кроме того, в целом увеличивается хаотичность структуры вариабельности АД; АД в большей степени «скачет», однако эти скачки не связаны с активностью и покоем, а наблюдаются без очевидных причин, что является проявлением экстра-циркадианной диссеминации (Агаджанян и Губин, 2004; Губин, 2012; Gubin et al., 2001, 2013, 2016).

Этнические особенности – из-за индивидуально-генетического полиморфизма многоуровневых факторов регуляции АД (Lackland, 2014; Brown, 2006).

Особенности микробиома – химические вещества, производимые кишечной и другой микробиотой, могут косвенно влиять на АД, включая влияние, которое может осуществляться через циркадный контроль АД (Al Khodor et al., 2017; Yan et al., 2017).

Динамические (нелинейные) модификаторы:

Сон – снижает АД, причем в большей степени ДАД, чем САД (Gubin et al., 2017; Губин и др., 2018). Как недостаток (укорочение фазы), так и избыток (удлинение фазы) сна коррелируют с повышением риска артериальной гипертензии (Grandner et al., 2018; Carruccio et al., 2007; Knutson et al., 2009; Makarem et al., 2019).

*Время суток (циркадианный ритм) ЦР** – лучшей моделью нормального суточного паттерна АД не являются ни синусоида, ни тем более ступенчатая П-образная кривая. Однако последнюю для упрощения чаще всего используют в клинике для расчета профилей *dipper / non-dipper / night-peaker*. Классический паттерн АД представляет собой *бимодальную (двухпиковую кривую)* с утренним подъемом, дневным надиром и вторым вечерним пиком. Причем, именно вечерний пик отражает структуру эндогенного (внутреннего) циркадного ритма АД. Утренний подъем является стресс-элементом, сопровождающим симпатoadреналовый механизм подготовки к пробуждению и переход ото сна к бодрствованию. Т. е. его величина и время наступления будут зависеть от режима сна или необходимости просыпаться по будильнику (Губин и др., 2000, 2018; Hermida et al., 2018). По меньшей мере, пять отдельных критериев вытекающих из хронобиологического анализа суточной динамики АД: 1) недостаточное ночное снижение АД, 2) его избыточные скачки в течение дня, 3) рост нерегулярной вариабельности, 4) фазовые изменения циркадианного ритма АД и 5) снижение амплитудно-фазовой согласованности АД по отношению к сердечному ритму (ЧСС) могут выступать самостоятельными критериями риска осложнений и сосудистых катастроф (Cornelissen et al., 2013; Gubin et al., 2013).

*Физическая активность и ее характер** – физическая активность в дневное время в большей степени влияет на САД, чем на ДАД (Губин и др., 2018; Gubin et al., 2017; Cornelissen et al., 2019). Одинаковый уровень привычной спортивной физической нагрузки оказывает разное влияние а САД, ДАД и ЧСС, причем степень изменений имеет синусоидальный характер, подтвержденный косинор-анализом, однако фазовое положение суточного ритма данной зависимости для САД и ДАД вновь практически диаметрально различаются (Singh et al., 2013).

*Количество потребляемой жидкости** – модулирует АД в краткосрочной перспективе посредством повышения объема плазмы и кровотока (МОК), в долгосрочной – зависит от почечной физиологии и биологических часов почек (Cornelissen et al., 2019).

*Количество потребляемой соли** – реакция в виде повышения АД является типовой только среди обладателей определенного набора генов (Sanada et al., 2011; Eljovich et al., 2016; Hachiya et al., 2018; Choi et al., 2015). Более того, в зависимости не только от количества (Graudal, et al., 2014), но и от времени поступления соли в организм, эффекты от снижения поступления соли могут различаться вплоть до диаметрально противоположных, включая снижение АД при увеличении поступления соли (Cornelissen et al., 2014).

*Питание** – влияние данного фактора на АД требует целенаправленных исследований и может, подобно соли, зависеть от индивидуальных генетических особенностей (Stewart et al., 2019), возраста (Westenend et al., 1985; Stewart et al., 2019) количе-

ства и состава пищи (Ahuja et al., 2009; Ndanuko et al., 2016; Fekete et al., 2018), в частности, содержания в ней глюкозы (Murai et al., 2017), белка (Altorf-van der Kuil et al., 2010) и все той же соли, а также времени приема пищи (Vloet et al., 2003), срока, прошедшего после приема пищи (Fekete et al., 2018) и частоты приемов пищи (Kim et al., 2014). Вопреки распространенному мнению, что прием пищи всегда снижает АД (Murai et al., 2017), данная особенность может зависеть от исходного возрастного уровня АД (Westenend et al., 1985). Непосредственно после приема пищи наиболее типичен краткосрочный подъем АД (Otsuka et al., 1990; Fekete et al., 2018), который уже в течение 30 минут сменяется более выраженным снижением АД (Fekete et al., 2018). Степень снижения при изокалорийном питании может быть разной в разное время. Управление только режимом питания может нормализовать АД в долгосрочной перспективе (Ndanuko et al., 2016; Sutton et al., 2018; Cornelissen et al., 2019).

*Свет** – модулирует АД в зависимости от времени и характера воздействия (через кожу или через орган зрения). Ультрафиолет и солнечный свет при воздействии на все тело в дневное время – снижение АД за счет модуляции уровня NO (Stern et al., 2018; Johnson et al., 2016), либо витамина D (Rostand et al., 2016); Синий свет при воздействии через орган зрения в ночное время – повышение АД (Gubin et al., 2017; Губин и др., 2018), вероятно за счет угнетения продукции эндогенного мелатонина (Gubin et al., 2019).

*Темнота (мелатонин как химический медиатор темноты)** – в темноте АД (прежде всего САД) снижается даже при депривации сна (Gubin et al., 2017; Губин и др., 2018). Мелатонин обладает существенным гипотензивным эффектом (Scheer et al., 2004; Cagnacci et al., 2005), который также зависит от времени суток (Gubin et al., 2013; 2016; Губин и др., 2018).

*Температура внешней среды** – модулируют АД по принципам адаптации к низким и высоким температурам, низкие температуры как правило имеют прессорный эффект (Wang et al., 2017; Huang et al., 2019). Сезонные изменения температуры могут оказывать более существенное влияние на амплитуду циркадианного фенотипа АД, нежели на его средний уровень (Watanabe et al., 2017).

*Эмоции** – модулируют АД в зависимости от их характера (James et al., 1986; Herrmann-Lingen et al., 2018). Значение психологического и эмоционального фактора заслуживает целенаправленного и углубленного изучения, так как по некоторым данным этот фактор может по своему влиянию на АД превышать действие большинства других факторов (Halberg et al., 2010).

*Звук (шум)** – модулирует АД в зависимости от времени суток и характера воздействия (Rizk et al., 2016; Basinou et al., 2017), причем музыка оказывает понижающий АД эффект в отличие от шума (do Amaral et al., 2016). Кроме того, характер влия-

ния музыки на АД существенно различается в зависимости от времени суток и циркадианной фазы (Cornelissen et al., 2012).

*Плотность рецепторов сердца и сосудов (в т.ч. адренорецепторов)** – лица с высокой плотностью реагируют повышением АД на стрессовые факторы быстро и сильно (Ayada et al., 2015; Yiallouris et al., 2019), являясь классической категорией феномена белого халата (Cengiz et al., 2015).

*Электромагнитные и геокосмические факторы** – модулируют АД в зависимости от их характера (Braune et al., 1998; Halberg et al., 2004, 2012).

*Все обозначенные * факторы, в свою очередь, будут оказывать неравнозначный эффект в зависимости от циркадного ритма (ЦР).*

Кроме того, помимо перечисленного выше, существуют комплексные внутренние физиологические и биохимические факторы регуляции суточной динамики АД (Губин и др., 2000; Smolensky et al., 2007). Наконец, характер суточной (Otsuka et al., 1997; Cornelissen et al., 2005, 2007, 2008; Halberg et al., 2013; Hermida et al., 2013, 2017, 2018), а также недельной (Gubin et al., 1997; Губин, 2000, 2002) динамики АД имеет значение для прогнозирования рисков сердечно-сосудистых катастроф.

Принципиально важные мнимые парадоксы:

1. Аномальный суточный паттерн АД является критерием риска сердечно-сосудистых катастроф даже при отсутствии повышения средних и разовых значений АД (Otsuka et al., 1997; Cornelissen et al., 2007, 2008; Halberg et al., 2012, 2013; Hermida et al., 2013, 2017, 2018).
2. Высокое среднедневное АД и эпизодические повышения дневных значений АД в некоторых исследованиях не повлияли на риск катастроф и, по сути, не являлись патологией (Garrison et al., 2017; Hermida et al., 2018), в то время как АД во время сна (не путать с «ночным»), вероятно, является наиболее ценным и чувствительным среди всех известных на сегодняшний день критериев анализа АД (Hermida et al., 2018) в плане оценки рисков катастроф (однако, это если только выбирать лишь один критерий). Хальберг и его коллеги использовали метод кумулятивной суммы факторов, CUSUM, для определения эффективности лечения. Эти подходы, несомненно, требуют дальнейших многоцентровых клинических исследований на различных популяциях, чтобы подтвердить их потенциальную ценность как для профилактики, так и лечения (Hristova et al., 2015).

Выводы и научно-практические перспективы.

Для адекватного понимания «нормы» и «патологии» как при осуществлении мониторинговых наблюдений АД или проектов, направленных на самонаблюдения АД, равно как и в проектах по телемедицине, необходимо учитывать совокупность перечисленных выше факторов.

Литература

- Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90 (2):298-303. doi: 10.3945/ajcn.2009.27771.
- Al Khodor S, Reichert B, Shatat IF. The Microbiome and Blood Pressure: Can Microbes Regulate Our Blood Pressure? *Front Pediatr.* 2017; 5:138. Published 2017 Jun 19. doi:10.3389/fped.2017.00138
- Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, Brink EJ, et al. Dietary protein and blood pressure: a systematic review. *PLoS One.* 2010; 5 (8): e12102. doi:10.1371/journal.pone.0012102
- Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. The relationship of stress and blood pressure effectors. *Hippokratia.* 2015; 19 (2): 99-108.
- Basinou V, Park JS, Cederroth CR, Canlon B. Circadian regulation of auditory function. *Hear Res.* 2017; 347: 47-55. doi:10.1016/j.heares.2016.08.018
- Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lücking CH. Resting blood pressure increase during exposure to a radio-frequency electromagnetic field. *Lancet.* 1998 Jun 20;351 (9119):1857-8.
- Brown MJ. Hypertension and ethnic group [published correction appears in *BMJ.* 2006; 332 (7550):1138]. *BMJ.* 2006; 332 (7545): 833-836. doi:10.1136/bmj.332.7545.833
- Cagnacci A., Cannoletta M., Renzi A., et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens.* 2005; 18 (12 Pt1): 1614-1618.
- Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension.* 2007; 50 (4): 693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095471
- Cengiz M, Karatas OF, Koparir E, et al. Differential expression of hypertension-associated microRNAs in the plasma of patients with white coat hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (13): e693. doi:10.1097/MD.0000000000000693
- Choi HY, Park HC, Ha SK. Salt Sensitivity and Hypertension: A Paradigm Shift from Kidney Malfunction to Vascular Endothelial Dysfunction. *Electrolyte Blood Press.* 2015;13 (1):7-16. doi:10.5049/EBP.2015.13.1.7
- Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, et al. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens.* 2008; 26 (10): 1976-1982. doi:10.1097/HJH.0b013e32830b895c
- Cornélissen G, Haus E, Halberg F. Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine.* Berlin: Springer-Verlag; 1992. pp. 428-45.
- Cornélissen G, Otsuka K, Halberg F. Blood pressure and heart rate chronome mapping: a complement to the human genome initiative. In: Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F, eds. *Chronocardiography and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos.* Tokyo: Life Science Publishing; 1993. pp. 16-48
- Cornélissen G, Delcourt A, Toussaint G, et al. Opportunity of detecting pre-hypertension: worldwide data on blood pressure overswinging. *Biomed Pharmacother.* 2005; 59 (Suppl 1): S152-S157.
- Cornélissen G, Halberg F, Otsuka K, Singh RB, Chen CH. Chronobiology predicts actual and proxy outcomes when dipping fails. *Hypertension.* 2007; 49 (1):237-239. doi:10.1161/01.HYP.0000250392.51418.64.
- Cornélissen G, Halberg F, Otsuka K, Singh RB. Separate cardiovascular disease risks: circadian hyper-amplitude-tension (CHAT) and an elevated pulse pressure. *World Heart J* 2008; 1 (3): 223-232.
- Cornélissen G, Brandes V, Halberg F. Circadian stage-dependent effect of listening to music on systolic blood pressure. In: *Proceedings, Natural Cataclysms and Global Problems of the Modern Civilization,* Istanbul, 19-21 September 2011. London: SWB International Publishing House; 2012. pp. 246-250.
- Cornélissen G, Otsuka K, Uezono K, Siegelova J. Salt, blood pressure, and cardiovascular disease risk. In: Kenner T, Cornélissen G, Siegelova J, Dobsak P. (Eds.) *Noninvasive Methods of Cardiology.* Masaryk University, Brno, Czech Republic 2014; 125-132.
- Cornelissen G., Watanabe Y., Siegelova J., et al. Chronobiologically interpreted ambulatory blood pressure monitoring: past, present, and future. *Biol Rhythm Res.* 2019; 50 (1): 46-62 <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1491193>
- do Amaral MA, Neto MG, de Queiroz JG, Martins-Filho PR, Saquetto MB, Oliveira Carvalho V. Effect of music therapy on blood pressure of individuals with hypertension: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 1; 214:461-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.197.
- Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, Dart RA, Newton-Cheh CH, Sacks FM, Laffer CL; American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016; 68 (3): e7-e46. doi: 10.1161/HYP.0000000000000047. Epub 2016 Jul 21.
- Evans JM, Wang S, Greb C, et al. Body Size Predicts Cardiac and Vascular Resistance Effects on Men's and Women's Blood Pressure. *Front Physiol.* 2017; 8:561. doi:10.3389/fphys.2017.00561
- Fekete ÁA, Giromini C, Chatzidiakou Y, Givens DI, Lovegrove JA. Whey protein lowers systolic blood pressure and Ca-caseinate reduces serum TAG after a high-fat meal in mildly hypertensive adults. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 5026. doi:10.1038/s41598-018-23333-2.
- Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 8;8: CD011575. doi: 10.1002/14651858.CD011575.pub2.
- Grandner M, Mullington JM, Hashmi SD, et al. Sleep Duration and Hypertension: Analysis of > 700,000 Adults by Age and Sex. *J Clin Sleep Med.* 2018;14 (6): 1031-1039. doi:10.5664/jcsm.7176.
- Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2014; 27 (9): 1129-37. doi: 10.1093/ajh/hpu028.
- Gubin D., Gubin G., Cornélissen G., et al. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging. *In Vivo.* 1997; 11 (6): 485-494.
- Gubin D.G., Cornelissen G., Halberg F. et al. Half-weekly and weekly blood pressure patterns in late human ontogeny.

Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae. 1997; 70: 207-216.

30. Gubin D., Gubin G. Some general effects of aging upon circadian parameters of cardiovascular variables assessed longitudinally by ambulatory monitoring. *Chronobiol. Int.* 2001; 18: 1106-1107.
31. Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) – mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy. *World Heart Journal.* 2013. 5 (4): 285-306.
32. Gubin D.G., Gubin G.D., Gapon L.I., Weinert D. Daily Melatonin Administration Attenuates Age-Dependent Disturbances of Cardiovascular Rhythms. *Curr. Aging Sci.* 2016; 9 (1): 5-13.
33. Gubin D.G., Weinert D., Rybina S.V., et al. Activity, Sleep and Ambient Light Have a Different Impact on Circadian Blood Pressure, Heart Rate and Body Temperature Rhythms. *Chronobiology Int.* 2017. 34 (5): 632-649. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632>.
34. Gubin D.G., Weinert D., Solovieva S.V., et al. Melatonin attenuates effects of light-at-night on systolic blood pressure and body temperature but does not affect diastolic blood pressure and heart rate circadian rhythms. *Biological Rhythm Research*, 2019. Online. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1564586>.
35. Hachiya T, Narita A, Ohmomo H, et al. Genome-wide analysis of polymorphism × sodium interaction effect on blood pressure identifies a novel 3'-BCL11B gene desert locus. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 14162. doi:10.1038/s41598-018-32074-1.
36. Halberg F, Cornélissen G, Katinas G, et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. *J Circadian Rhythms.* 2003; 1 (1):2. doi:10.1186/1740-3391-1-2.
37. Halberg F, Cornélissen G, Regal P, et al. Chronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetism, transyears, near-weeks, near-decades, phylogenetic and ontogenetic memories. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58 Suppl 1: S150-87.
38. Halberg F, Cornelissen F, Halberg Francine, Kessler T, Otsuka K. Measuring mental strain by duration of blood pressure overswing (CHAT): case report. *World Heart J* 2010; 2 (2): 141-167.
39. Halberg F, Mult H, Cornélissen G, et al. Chronobiologically Interpreted Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Health and Disease. *Glob Adv Health Med.* 2012; 1 (2): 66-123. doi:10.7453/gahmj.2012.1.2.012.
40. Halberg F, Powell D, Otsuka K, et al. Diagnosing vascular variability anomalies, not only MESOR-hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305 (3): H279–H294. doi:10.1152/ajpheart.00212.2013.
41. Herrmann-Lingen C, Meyer T, Bosbach A, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Associations of Systolic Blood Pressure With Quality of Life and Depressive Mood in Older Adults With Cardiovascular Risk Factors: Results From the Observational DIAST-CHF Study. *Psychosom Med.* 2018; 80 (5): 468-474. doi: 10.1097/PSY.0000000000000591.
42. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level – the «normotensive non-dipper» paradox. *Chronobiol Int.* 2013; 30 (1-2): 87-98. doi: 10.3109/07420528.2012.701127.
43. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H., et al. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention // *Sleep Med Rev.* 2017. 33: 17-27. doi: 10.1016/j.smrv.2016.04.001.
44. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48 (5): e12909. doi: 10.1111/eci.12909. Epub 2018 Feb 25.
45. Hosseini M, Baikpour M, Yousefifard M, et al. Blood pressure percentiles by age and body mass index for adults. *EXCLI J.* 2015; 14: 465-477. doi:10.17179/excli2014-635
46. Hristova K., Singh R.B., Cornelissen G., et al. For the International College of Cardiology. The Challenges of new guidelines for management of hypertension: a viewpoint of the International College of Cardiology. *World Heart J.* 2015; 7: 103-8.
47. Huang CC, Chen YH, Hung CS, et al. Assessment of the Relationship Between Ambient Temperature and Home Blood Pressure in Patients From a Web-Based Synchronous Telehealth Care Program: Retrospective Study. *J Med Internet Res.* 2019; 21 (3): e12369. Published 2019 Mar 4. doi:10.2196/12369
48. James GD, Yee LS, Harshfield GA, Blank SG, Pickering TG. The influence of happiness, anger, and anxiety on the blood pressure of borderline hypertensives. *Psychosom Med.* 1986; 48 (7): 502-8.
49. Johnson RS, Titze J, Weller R. Cutaneous control of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25 (1): 11-15. doi:10.1097/MNH.0000000000000188
50. Kim S, Park GH, Yang JH, et al. Eating frequency is inversely associated with blood pressure and hypertension in Korean adults: analysis of the Third Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68 (4): 481-9. doi: 10.1038/ejcn.2014.9. Epub 2014 Feb 12.
51. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (11): 1055-1061. doi:10.1001/archinternmed.2009.119
52. Lackland DT. Racial differences in hypertension: implications for high blood pressure management. *Am J Med Sci.* 2014; 348 (2): 135-138. doi:10.1097/MAJ.0000000000000308
53. Li N, Ma R, Wang S, et al. The potential role of testosterone in hypertension and target organ damage in hypertensive postmenopausal women. *Clin Interv Aging.* 2019; 14:743-752. doi:10.2147/CIA.S195498
54. Makarem N, Shechter A, Carnethon MR, et al. Sleep Duration and Blood Pressure: Recent Advances and Future Directions. *Curr Hypertens Rep.* 2019; 21 (5):33. doi: 10.1007/s11906-019-0938-7.
55. Management Committee, Australian National Blood Pressure Study. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet.* 1980; i (8181):1261-7.
56. Murai S, Takase H, Sugiura T, et al. Evaluation of the reduction in central and peripheral arterial blood pressure following an oral glucose load. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (42): e8318. doi:10.1097/MD.00000000000008318.
57. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham

- MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2016; 7 (1): 76-89. doi:10.3945/an.115.009753
58. Otsuka K, Cornélissen G, Watanabe H, Halberg F. Reproducibility of circadian patterns in blood pressure and heart rate of group-synchronized healthy women and circannual effects. In: Halberg F, Watanabe H, eds. *Proc. Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine*, Tokyo, Sept. 13, 1990. Tokyo: Medical Review; 1992. pp. 185-201.
59. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F, Oehlert G. Excessive circadian amplitude of blood pressure increases risk of ischemic stroke and nephropathy. *J Medical Engineering & Technology.* 1997; 21: 23-30.
60. Rizk SA, Sharaf NE, Mahdy-Abdallah H, ElGelil KS. Some health effects of aircraft noise with special reference to shift work. *Toxicol Ind Health.* 2016; 32 (6): 961-7. doi: 10.1177/0748233713518602. Epub 2014 Jan 23.
61. Rostand SG, McClure LA, Kent ST, Judd SE, Gutiérrez OM. Associations of blood pressure, sunlight, and vitamin D in community-dwelling adults. *J Hypertens.* 2016; 34 (9): 1704-1710. doi:10.1097/HJH.0000000000001018
62. Sanada H, Jones JE, Jose PA. Genetics of salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011; 13 (1): 55-66. doi:10.1007/s11906-010-0167-6.
63. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al. (2004). Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension.* 43 (2): 192-7.
64. Shea S. A., Hilton M. F., Hu K., Scheer F. A. Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening. *Circ Res.* 2011. 108: 980-984.
65. Singh RB, Halberg F, Cornélissen G, et al. Personalized circadian timing of exercise. *World Heart J* 2013; 5 (2): 79-90.
66. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med.* 2007; 8 (6):668-80.
67. Stern M, Broja M, Sansone R, et al. Blue light exposure decreases systolic blood pressure, arterial stiffness, and improves endothelial function in humans. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25 (17): 1875-1883. doi: 10.1177/2047487318800072.
68. Stewart KC, Subramanian D, Neal UJ, Hanson AJ. APOE Genotype Influences Postprandial Blood Pressure after High Fat Feeding in Older Adults. *J Nutr Health Aging.* 2019; 23 (5): 408-413. doi: 10.1007/s12603-019-1167-0.
69. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 2018; 27 (6): 1212-1221.e3. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.010.
70. Vloet LC, Smits R, Jansen RW. The effect of meals at different mealtimes on blood pressure and symptoms in geriatric patients with postprandial hypotension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58 (11): 1031-5.
71. Wang Q, Li C, Guo Y, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2017; 575: 276-286. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.10.019.
72. Watanabe Y, Beaty L, Otsuka K, Siegelova J, Cornélissen G. Lessons learned from longitudinal blood pressure monitoring. In: Cornélissen G, Siegelova J, Dobsak P (Eds.) *Noninvasive Methods in Cardiology 2017*. Masaryk University, Brno, Czech Republic 2017; 149-156.
73. Westenend M, Lenders JW, Thien T. The course of blood pressure after a meal: a difference between young and elderly subjects. *J Hypertens Suppl.* 1985; 3 (3): S417-9.
74. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 381.
75. Yiallouris A, Tsioutis C, Agapadaki E, et al. Adrenal Aging and Its Implications on Stress Responsiveness in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 54. Published 2019 Feb 7. doi:10.3389/fendo.2019.00054
76. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. *Успехи физиологических наук.* 2004. Т. 35. № 2. С. 57-72.
77. Губин Д. Г., Губин Г. Д., Гапон Л. И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. *Вестник аритмологии.* 2000. 16: 84-94.
78. Губин Д. Г. Общие закономерности динамики хроноинфраструктуры физиологических показателей в онтогенезе человека. Дисс... д.м.н., Москва, РУДН, 2002, 368 с.
79. Губин Д. Г. Экстрациркадианная диссеминация как общее проявление десинхроноза на различных уровнях организации. *Вестник РУДН. Серия «Медицина».* 2012. № 7. С. 83-84.
80. Губин Д. Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. *Успехи физиологических наук.* 2013. Т. 44, № 4. С. 65-87.
81. Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Дуров А. М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления // *Медицинский алфавит.* 2018. № 3, том № 1. Артериальная гипертензия. С. 20-23.
82. Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Рыбина С. В., Данилова Л. А., Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Дьячков С. М. Эндогенный суточный ритм артериального давления в норме. как он выглядит и его отличия от результатов амбулаторного мониторинга. *Тюменский медицинский журнал.* 2018. Т. 20. № 1. С. 3-6.

Сведения об авторах

Губин Денис, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень; Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск, Россия.

Корнелиссен Жермен, Хронобиологический Центр им. Ф. Халберга, Университет Миннесоты, Миннеаполис, США.

Адрес для переписки: e-mail: dgubin@mail.ru

FACTORS THAT MUST BE CONSIDERED WHILE SOLVING THE PROBLEM OF ADEQUATE CONTROL OF BLOOD PRESSURE

Many physicians still believe that single blood pressure (BP) measurements provide reliable information for diagnostic purposes and treatment decisions. However, already 40 years ago, long before ambulatory BP monitoring became available, it was recognized that such strategy is nearly equal to flipping a coin and may end up in over 40% of false diagnostic conclusions (Management Committee, Australian National Blood Pressure Study, 1980). Today we know much more about BP variability (BPV). Plenty of factors heavily influence BP (irrespective of the device doctors or patients are using to measure BP). Not only are BP values influenced at the time of measurement, BPV and circadian characteristics of BP have also been shown to be affected. A significant role is played not just by time of the day (circadian phase and amplitude) but also by rhythms of some other frequencies, for example, 12-hour and about-week. In addition, timing determines not only how high or low blood pressure is at this very moment, but also the derivative parameters of its variability. The purpose of this mini review is to give a schematic but dense idea of why single measurements of blood pressure are not only informative, but often misleading. The presented information should be used primarily by general clinicians, cardiologists, as well as specialists involved in the development of telemedicine technologies and the concept of personalized medicine.

Keywords: Franz Halberg, blood pressure, variability, hypertension, circadian rhythm, diagnosis, chronotherapy, personalized medicine, telemedicine

DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40

Губин Д. Г.

¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень

² Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск, Россия

ХРОНОДИАГНОСТИКА И ХРОНОТЕРАПИЯ – ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

В современных реалиях игнорирование фактора времени при диагностике и лечении заболеваний становится анахронизмом. Большинство функционально важных генов проявляет циркадную (околосуточную) ритмичность на всех этапах экспрессии. Как следствие существование выраженной суточной динамики большинства клинических показателей означает одно – незнание, или непонимание закономерностей суточной динамики неизбежно будет приводить к неверной интерпретации результатов и высокой частоте ошибок диагностики. Кроме того, динамика физиологических показателей при развитии патологии изменяется, в различной степени утрачивая свою регулярность. Особый интерес для развития методов хронодиагностики представляют исследования амплитудно-фазовых параметров циркадного ритма.

С другой стороны, время назначения препарата или иного терапевтического, либо профилактического воздействия может критически влиять на его результат. Определяющими условиями для трансляции фундаментальных знаний хронобиологии в практическое здравоохранение (хрономедицину) являются: 1). Разработка универсальных критериев методологии сбора, анализа и интерпретации результатов динамических наблюдений и 2). Разработка простого, но точного метода оценки фазы биологических часов (фазы эндогенного циркадного ритма). В данной работе проведен сравнительный анализ существующих методов оценки фазы циркадианного ритма и рассмотрены перспективы реализации тактики персонализированной хронодиагностики и хронотерапии.

Ключевые слова: суточный ритм, циркадианный, циркадный, биологические часы, диагностика, терапия, персонализированная медицина, хронотип, фаза, амплитуда, циркадный фенотип, синхронизация, десинхроноз.

Введение. Именно несопоставимость исследовательских данных, получаемых в разное время суток, можно сказать случайно привела в хронобиологию Франца Халберга (Halberg et al., 1950, 1960, 2003) и Геннадия Губина (Gubin, 1959, 1968; Gubin et al., 1968). Они столкнулись с феноменом циркадианного ритма (ЦР) еще в 50-е годы, до официального «рождения» хронобиологии как науки после знаменательного симпозиума по биологическим часам в Cold Spring Harbor в 1960 г.

Сегодня игнорирование фактора времени при диагностике и лечении заболеваний без преувеличения становится анахронизмом (каламбур не был умышлен). Большинство функциональных генов проявляет ЦР на этапах экспрессии, причем ритмические процессы свойственны прежде всего наиболее консервативным генам, имеющим экспрессию в разных тканях и присущих разным живым существам (Губин, 2013; Zhang et al., 2014; Mure et al., 2018; Panda, 2019; Takahashi, 2014). Для других генов ЦР специфичен для отдельных тканей и органов. В целом же у приматов циркадную ритмичность проявляют более 80% кодирующих белок генов (Mure et al., 2018). Кроме того, суточному ритму следуют наши чувства и эмоции – всего 73 психометрических показателя, измеренных по данным активности в Твиттере (Dzogang et al., 2018), что явилось убедительным доказательством, что наша психология и даже язык также значительно меняются в течение 24 часов, отражая изменения в наших интересах, восприятии проблем и лежащих в их основе когнитивных и эмоциональных процессов. Однако, такая циклическая динамика закономерна и связана с фундаментальными процессами, отражающими ЦР нервной деятельности и гормонального фона.

Наличие выраженной суточной динамики клинических показателей означает одно – незнание, или непонимание закономерностей этой динамики и ЦР неизбежно будет приводить к неверной интерпретации результатов и высокой частоте ошибок диагностики. Кроме того, во многих случаях наибольшую диагностическую и прогностическую ценность представляют ночные значения физиологических показателей (Purnell et al., 2018; Hermida et al., 2017; Gubin et al., 2017b; Mure et al., 2018), либо характер их изменения в ночные часы или в течение фазы сна – зачастую эти понятия отнюдь не синонимичны (Hermida et al., 2013, 2017, 2018). Подобные изменения не могут быть обнаружены без внедрения мониторингового наблюдения, основанного на методически обоснованной стратегии и хронобиологически грамотной интерпретации полученных результатов. Такие новые методологические подходы, в основе которых лежит стратегический учет фактора времени могут быть определены как хронодиагностика.

С другой стороны, время назначения препарата или иного терапевтического, либо профилактического воздействия может критически влиять на его результат, что подводит нас к необходимости форму-

лировки цели и задач хронотерапии, а также рассмотрению объективных препятствий к ее повсеместному внедрению.

Однако, прежде чем перейти к предметному обсуждению методологии хронодиагностики и хронотерапии, представляется необходимым сначала вкратце рассмотреть фундаментальные принципы методологии сбора и анализа информации о структуре variability биологических показателей в норме и закономерностях ее изменений при патологии.

Сбор и анализ данных. Хроном. Хронодизайн. Микроскопия времени.

Классическим способом изучения временной организации являются длительные наблюдения (временные ряды), или базы данных динамических наблюдений (БДДН). Для того чтобы результаты, полученные разными исследователями или клиниками, были сопоставимы для сравнения, важнейшим методологическим условием является унифицированный хронодизайн. Под хронодизайном следует понимать единые, стандартизованные требования к продолжительности мониторинга или взятия образцов (период наблюдения, T) и к интервалам между последовательными измерениями (Δt). Математический и статистический анализ данных позволяет обнаружить закономерные изменения, которые могут казаться неочевидными для неспециалиста в хронобиологии или в анализе временных рядов. Франц Халберг был одним из первых, кто внедрил такой подход и часто называл его «микроскопией времени».

При анализе баз данных динамических наблюдений (БДДН) с помощью математических методов исследуется структура хронома: ритмы разных частот, тренды и область шумов (Halberg et al., 2000, 2003).

Ритмы – регулярные количественные и взаимосвязанные с ними качественные колебания показателей жизнедеятельности. Простейшей моделью является синусоида (однако, некоторые ритмы имеют структуру отличную от синусоиды, а во многих случаях временной ряд лучше описывается при внесении дополнительных гармоник, например при добавлении 12- и (или) 8-часового компонента к 24-часовому. В частных случаях может быть использовано и классическое преобразование Фурье (любое сложное периодическое негармоническое колебание можно представить в виде суммы простых гармонических колебаний).

Тренды – линейные изменения показателей жизнедеятельности, описываемые простым линейным уравнением $y = ax + b$. Например, возрастные и адаптационные процессы.

Шумы – нерегулярные, трудно прогнозируемые элементы структуры variability (детерминистический и недетерминистический хаос).

В связи с повсеместностью и закономерным характером изменений, именно ритмы представляют собой предмет особого интереса хронобиологов как с фундаментальной, так и с клинической точки зрения.

Ритмы могут иметь различную природу: быть активными (эндогенными) или пассивными (экзогенными). Природа 4-х ритмов с доказанной эндогенностью (околосуточных (циркадианных), около-месячных (циркатригинтантных), около-годовых (цирканнуальных), а для обитателей литоральных зон также – приливно-отливных (циркатидальных) является эволюционно-обоснованной и обусловлена стабильными геокосмическими циклами (Reinberg et al., 2016). Значительный интерес представляют также около-недельные (циркасептанные) ритмы, которые также могут иметь частично эндогенную природу (Губин, 2015; Reinberg et al., 2017). С практической точки зрения первостепенно значение циркадианных ритмов (ЦР), клиническому значению которых и посвящена данная работа.

Эндогенный и экзогенный компоненты циркадианной ритмичности.

Эндогенные ритмы по определению сохраняются вне зависимости от условий внешней среды. В то же время, многим параметрам окружающей среды (например, таким как освещенность, температура, влажность, наличие пищи) присуща ритмичность с $\tau \sim 24$ часа и именно они могут синхронизировать, или «захватывать» (от англ. *entrainment*) ЦР. Такие факторы, которым в природе свойственна около-24-часовая периодичность, могут при определенных условиях выступать в качестве синхронизаторов, или «водителей ритма» (нем. *Zeitgeber*), определяющих фазу ЦР. Циркадианная система организма может быть синхронизирована только по отношению к циклическим факторам, действующим в пределах циркадианного диапазона, т.е. с внутренним периодом, $\tau \sim 24 \pm 4$ ч (Dibner et al., 2010). В противном случае фаза ритма закономерно изменится, а τ приобретет характер свободно-текущего, т.е. не равного 24 часам. Однако, важно понимать, что принципиальным синхронизатором ЦР, определяющим ее исходные фазовые параметры, является световой, или фотопериодический фактор (Dibner et al., 2010; Golombek and Rosenstein, 2010). Эндогенный период ЦР, τ является стабильным параметром входного тактового сигнала, который характеризуется свойством температурной компенсации, т.е. мало зависит от значительных колебаний температурных условий (Barrett and Takahashi, 1995). Для каждого индивидуума собственный τ индивидуален и обусловлен полиморфизмом ключевых часовых генов (core clock genes, CG) и некоторых подконтрольных им генов (clock controlled genes, ccg).

Любая клетка – от архебактерий до млекопитающих – представляет собой осциллятор, в котором присутствуют необходимые элементы, определяющие молекулярно-генетические механизмы биологических часов (БЧ), рис. 1. Генетически клеточные БЧ весьма консервативны на разных уровнях организации живого и имеют общие эволюционные предпосылки (Partch et al., 2014; Takahashi, 2017). Оптимальная синхронизация клеточных БЧ подразумевает фазовую подстройку и согласование фундаменталь-

ных ЦР метаболизма (соотношения фаз ассимиляции и диссимиляции), контролируемого авто-осцилляторами экспрессии ключевых генов БЧ (Губин, 2013; Eckel-Mahan, 2013; Takahashi, 2017; Dibner, 2010; Millius and Ueda, 2017) и баланса окислительно-восстановительных реакций (Edgar et al., 2012). Интересной особенностью суточной динамики экспрессии ключевых часовых генов (CG: *Bmal*, *Per* 1,2,3, *Cry* 1,2) является способность сохранять одинаковые фазовые отношения в клетках разных тканей и органов, тогда как фазовые особенности ритмов экспрессии других (не часовых) генов в клетках разных тканей и органов могут различаться (Zhang et al., 2014; Mure et al., 2018). Более подробно молекулярно-генетические механизмы клеточных биологических часов и механизмы их согласования с внешними источниками света рассмотрены во многих публикациях и, в частности, в наших предыдущих работах (Губин, 2013).

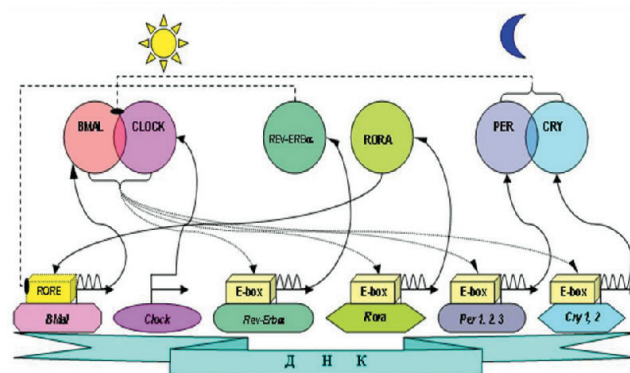


Рисунок 1. Две основные петли отрицательной обратной связи биологических часов клетки (по Губин, 2013)

Существование ЦР у архебактерий, прокариот и лишенных ядер эритроцитов объясняется наличием дополнительного автономного осциллятора, управляемого универсальной антиоксидантной ферментной системой пероксиредоксинов (Edgar et al., 2012). Связующим звеном между ЦР экспрессии генов и ЦР окислительно-восстановительных процессов, вероятно, служит автономный осциллятор суточной динамики/биодоступности внутриклеточных ионов Mg^{2+} (Feeney et al., 2016). Являясь необходимым кофактором АТФ, Mg^{2+} определяет суточную динамику энергетического обмена клетки.

В сложных многоклеточных системах возрастает значение внутренней координации ритмических процессов между отдельными клетками и возникает необходимость в центральном осцилляторе и становлении циркадианной системы. В настоящее время большинством ученых поддерживается концепция мультиосцилляторной модели регуляции циркадианной системы млекопитающих с центральным осциллятором в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ) и главным гуморальным модулятором – эпифизом, осуществляющим свою хронобиотическую функцию посредством «гормона ночи» мелатонина. Однако периферические механизмы регуляции ЦР в органах

и тканях заслуженно привлекают к себе возрастающее внимание (Губин, 2013; Albrecht, 2012; Husse et al., 2015; Millius and Ueda, 2017; Takhashi, 2017). Последние данные предполагают, что циркадная система сочетается в зависимости от обстоятельств и характера адаптации принципы «централизованной» и «федеративной» систем управления (Husse et al., 2015).

Периферические часы синхронизируются тремя основными способами: 1) напрямую посредством нервных и гормональных сигналов (контролируемых СХЯ) – здесь ключевая роль принадлежит свету; 2) пищей; и 3) температурой тела (Gnocchi et al., 2015). Кроме того, циркадная координация температуры посредством изменения метаболизма и тонуса сосудов тесно взаимосвязана с регуляцией сна (Weinert and Gubin, 2018; Harding et al., 2019).

Далее изложены в виде тезисов ключевые хронобиологические принципы, которые необходимы для понимания концепции хронодиагностики и стратегии хронотерапии.

* Циркадианный фенотип (ЦФТ) – совокупность индивидуальных особенностей амплитудно-фазовых параметров ЦР (в т.ч. показателей, которые оцениваются в клинике с целью диагностики заболеваний), обладающих разной зависимостью от режима сна, экзогенных факторов и разной степенью устойчивости к факторам десинхронизации.

* Важнейшими параметрами ЦФТ являются: период (τ), фаза (ϕ), амплитуда (A) и средний уровень (МЕЗОР). Период и фаза являются взаимосвязанными показателями.

* Эндогенный циркадный период τ является стабильным параметром, который продиктован видоспецифическим и индивидуальным генетическим полиморфизмом.

* Фаза ЦФТ – переменный параметр (из-за факторов внешнего и внутреннего происхождения), который способен изменять также и величину амплитуды наблюдаемых ритмов ЦФТ

* Фаза маркерных ЦР (ЦР часовых генов, температуры, мелатонина) модулируется немногочисленными факторами (прежде всего, световым) и как правило остается стабильной в повседневных условиях. Внутренние фазы других ЦР (например, всего многообразия клинически значимых функций), ЦФТ, напротив, модулируются разнообразными факторами (питание, активность, температура и др.) и могут являться специфическими для определенных систем, органов и тканей.

* Амплитуда ритмов ЦФТ клинического показателя предопределяется фазовой стабильностью ритмов влияющих на данный показатель функций. Факторы, способные влиять на фазу ЦР при утрате фазовой согласованности (circadian misalignment) способны тем самым снижать циркадные амплитуды и таким образом провоцировать развитие эпизодического или стабильного внутреннего десинхроноза.

Фаза и структура ЦФТ (амплитуда, спектральный состав: фрагментация, доля гармоник более высокой

частоты, например, ультрадианных) существенно варьируют между разными клиническими показателями и изменяются при изменении состояния здоровья. Снижение в структуре варибельности доли ЦР сопровождается абсолютным, либо относительным приростом колебаний смежных частот, которые не имеют четких фазовых закономерностей. Такое изменение структуры варибельности ЦФТ от более регулярного к более хаотичному (экстра-циркадианная диссеминация) является одним из универсальных проявлений десинхроноза, ДС (Губин, 2013; Gubin et al., 2013).

Задача разработки нормативов для фазы и амплитуды ЦР (ЦФТ) входит в число основных стратегий персонализированной диагностики и лечения заболеваний.

Хронодиагностика.

Итак, почти все физиологические показатели, в т.ч. широко используемые в клинике для диагностики заболеваний имеют циркадианный ритм. Для разных показателей структура ритма (амплитуда, воспроизводимость ритма, стабильность фазы) может значительно варьировать, причем характер этих вариаций часто зависит от состояния здоровья. Регулярность и предсказуемость характерны лишь для условной нормы и, как правило, нарушаются при развитии патологии. Нарушения амплитудно-фазовых параметров (выход за пределы референтных нормативов) может носить характер транзиторной десинхронизации (физиологический ДС), либо сохраняться длительно. Во втором случае изменения могут рассматриваться как хронопатология, или патологический ДС.

Основной причиной различий в степени выраженности ритма (амплитуда) и стабильности структуры ритма (фазы ЦР) является разная доля эндогенного и экзогенного компонентов в формировании их ЦФТ. Кроме того, разные показатели могут иметь разную зависимость от сна и уровня активности.

Так, примером трех высокоамплитудных ЦФТ с разной степенью зависимости от сна могут служить ритмы кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина (van Cauter and Spiegel, 1999), рис. 2. Все эти показатели имеют настолько выраженный ЦР, что значения, полученные в разное время суток, различаются не менее чем на 200-300% (в 2-3 раза). Однако, кортизол имеет стабильную среднюю величину и стабильное положение фазы, которые практически не зависят от сна (sleep independent circadian phenotype CPT, or «sleep impact grade 0» S0-CPT), ЦФТ типа 0 (независим от режима сна). Ритм ТТГ сохраняет фазовое положение, но его средний уровень существенно модулируется сном (снижается во время сна) и, напротив, повышается на фоне депривации сна (sleep dependent CPT, sleep impact grade 1; S1-CPT), ЦФТ тип 1 (умеренная зависимость от режима сна) – уровневая, в большей мере, чем фазовая зависимость. Наконец, пролактин имеет как уровневую, так и фазовую зависимость от режима сна (sleep dependent CPT; grade

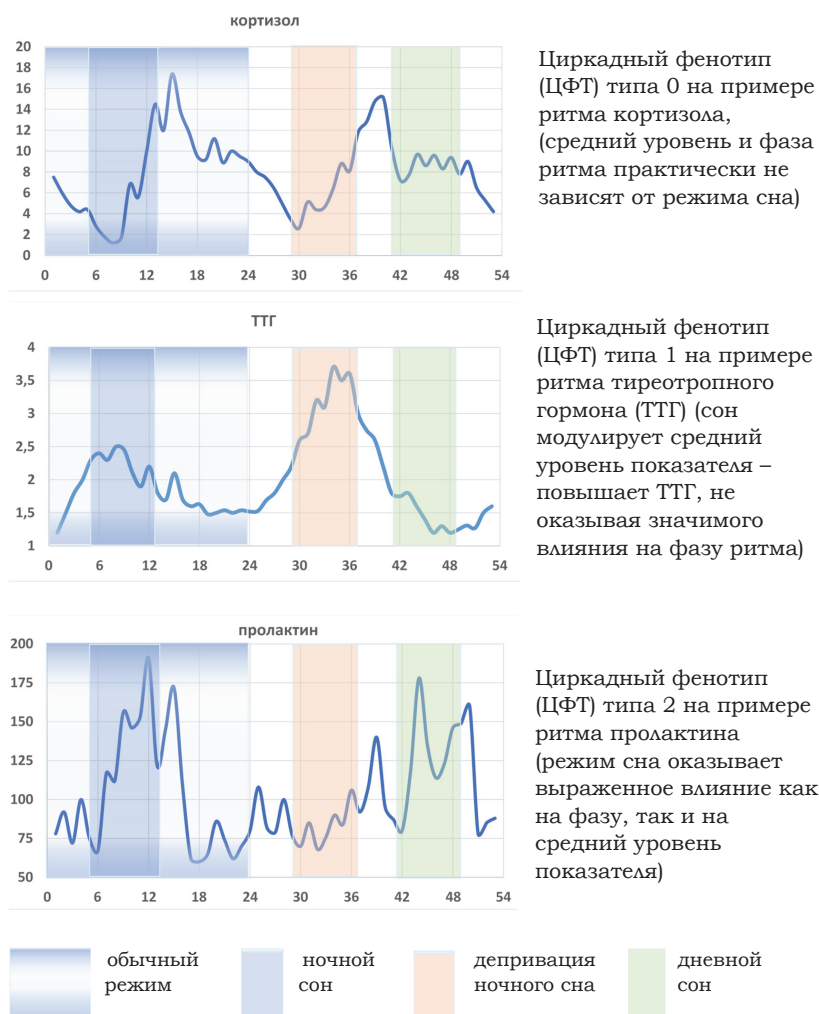


Рисунок 2. Примеры трех высокоамплитудных циркадных фенотипов показателей, широко используемых в повседневной клинической практике для диагностики заболеваний. Все данные ритмы имеют эндогенную природу, однако в разной степени зависят от режима сна (приведены графики на основе данных по van Cauter and Spiegel, 1999). Примечание: результаты исследований на мужчинах в течение последовательных 53 часов, начиная с 18:00 часов. Кроме циркадного ритма, в гормональной динамике, очевидно, присутствуют и ультрадианные (высокочастотные) гармонии, которые также имеют клиническое значение (подробности в тексте)

2, S2-CPT), ЦФТ тип 2 (уровневая и фазовая зависимость от режима сна). Целесообразно также выделить еще один вариант – ЦФТ тип D (ритмы, находящиеся в первостепенной зависимости от режима питания); Diet dependent CPT, Dd-CPT. Среди биохимических показателей другими примерами ЦФТ типа 0 являются мелатонин, АКТИГ; ЦФТ типа 1 – лептин, триглицериды, а также ключевой гормон, регулирующий метаболизм железа, гепцидин, имеющий выраженный ЦР дневного типа с минимальными значениями ранним утром и максимальным уровнем вечером (Troutt et al., 2019); примерами ЦФТ типа 2 служат гонадотропный гормон, гормон роста и др. Следует предполагать, что большинство ЦФТ, характеризующих липидный обмен, могут быть отнесены к ЦФТ типа 0 или 1. Так, с помощью метаболического подхода (Dallman et al., 2012) было продемонстрировано, что у человека око-

ло 15% всех метаболитов с малой молекулярной массой имеют циркадные колебания и среди них более 75% составляют липиды, в основном жирные кислоты. Из этой работы выяснилось, что эндогенные циркадные часы являются основным регулятором колебаний липидного профиля плазмы, так как изменения в графике сна или питания не повлияли существенно на их динамику (Dallman et al., 2012).

Из сказанного выше следует важнейший практический вывод: *выход клинического показателя за пределы нормативного коридора не всегда отражает патологический процесс. Прежде всего следует исключить возможность фазового сдвига ЦФТ, связанную с особенностями режима сна, либо хронотипа.* Чем выше амплитуда ЦФТ присущего данному клиническому показателю, тем менее выраженные фазовые сдвиги радикально меняют положение вещей. Выход же показателя за пределы норматива в рамках статистической погрешности 5-10% во многих случаях может объясняться лишь изменениями режима сна в пределах 60-90 минут. Однако, даже если фаза ритма не имеет выраженной зависимости от режима сна, важную роль могут сыграть индивидуальные особенности хронотипа – например, результаты анализов в 8 часов утра для типичной «совы» являются проведенным слишком рано, а для жаворонка – слишком поздно для их сопоставления со «средними по больнице», где основной референтный контингент это «голуби» (представители промежуточного, наиболее распространенного типа).

Заслуживают внимания также ритмических процессы более высокой частоты (ультрадианные, например 12-часовые) (Bourguignon et al., 2012; Brancaccio et al., 2017; Goh et al., 2019; Grant et al., 2018; van der Veen and Gerkema, 2017; Walker et al., 2010; Wu et al., 2018; Zavala et al., 2019; Zhu B. et al., 2017, 2018; Агаджанян и Губин, 2004, Губин, 2013) и более низкой частоты (инфранидные, например около-недельные (Gubin et al., 1997; Губин, 2016). Например, существуют данные, что нарушение скорее ультрадианных, нежели циркадных ритмов кортизола обуславливают патофизиологию нарушений сна (Kalafatakis et al., 2018; Vargass et al., 2018).

Хронодиагностика может быть основана на двух принципиально разных подходах:

1. анализ однократного измерения с поправкой на индивидуальные особенности амплитуды и фазы ЦФТ и

Таблица 1

**Краткий сравнительный анализ методов оценки
фазы циркадных ритмов**

Метод	Достоинства (+)	Недостатки (-)
Хронотип (тесты Остберга, Мюнхенский тест)	Простота и доступность, Быстрота результата, Не требует затрат	Субъективность Умеренная точность
Анализ фазы ритма температуры	Доступность, Отсутствие затрат Высокая точность	Необходимость наблюдений в течение нескольких суток Зависимость от маскирующих факторов (уровня активности) Нет единства по методу (наиболее точные – более обременительны)
Анализ фазы продукции мелатонина в темноте (DLMO)	Наиболее высокая точность	Потребность в лабораторных условиях Стоимость
Анализ фазы кортизола	Высокая точность	Потребность в лабораторных условиях, Стоимость Зависимость от ритма мелатонина
Анализ фазы ЦР активности с помощью актиметра, либо приложений для смартфона	Высокая точность оценки фазы сна Бесплатная альтернатива актиметрии	Оценивается фаза ЦФТ, которая может отличаться от внутренней фазы ЦР Точность оценки фазы апробирована на небольшом числе исследований
Методы на основе генетических анализов и машинного обучения (технологии «SMART phase»), табл. 2	Предполагаемая высокая точность, экономичность, клиническая привлекательность	Требуется оборудование и квалифицированные специалисты. Точность оценки фазы пока апробирована на небольшом числе исследований

2. анализ существующей хронопатологии на основе разработанных согласно единым стандартам референтных нормативов, прежде всего для амплитуд и фаз клинически наиболее важных показателей, для которых документировано существование ЦР.

Второй подход более трудоемок и требует создания специализированного банка данных для наблюдений ЦР клинически значимых показателей, который мог бы быть положен в основу нормативов для амплитуд и фаз ЦР, определяющих их референтный диапазон. Первый подход может быть внедрен в клинику уже в ближайшее время и требует лишь специального алгоритма, учитывающего амплитудно-фазовые параметры ЦР клинически значимых показателей, которые для некоторых показателей существуют уже сегодня.

Рассмотрим на конкретных примерах стратегию внедрения первого подхода. Выраженность амплитуды ЦФТ клинического показателя значительно влияет на погрешность его оценки при исследовании образца, взятого только один раз. Например, если амплитуда показателя составляет 240% (а для многих гормонов она может быть и существенно выше, рис.2), то каждый сдвиг фазы ритма на 1 час соответствует примерно 10%-ному росту погрешности измерений. Кроме того, сон, либо его депривация, могут значительно модифицировать уровень того или иного клинического показателя, измеренного в данный момент времени. Таким образом, индивидуальные особенности хронотипа и фазы сна значительно влияют на получаемые в данный момент времени значения. Фазовый сдвиг 3-4 часа (который вполне распространен даже внутри популяции средних хронотипов, «голубей») может являться причиной отклонения полученного значения более чем на 1/3 по сравнению с референтным нормативом. Соответственно, для крайних хронотипов (типичных сов и жаворонков) такие отклонения часто могут превышать 50% (т.е. изменения показателя от контрольного норматива может составлять 1,5 раза и более). Для иллюстрации описанной выше ситуации вновь можно использовать данные, представленные на рисунке 2. Так, человек, вставший пораньше специально для сдачи анализов, может затем получить на руки результаты, в которых уровень ТТГ будет значительно завышен, а кортизол и пролактин, напротив существенно занижены. Данные могут быть изменены почти в 2 раза по сравнению с «типовыми» результатами того же самого человека в обычные дни, только лишь по причине влияния фактора сна и особенностей его хронотипа, которые сегодня специалистами вовсе не учитываются. Такая погрешность, конечно же, не является приемлемой для современной диагностики и требует разработки решений для ее коррекции. Ключевой для таких решений здесь вновь является достоверная информация о положении фазы внутренних часов (ЦР).

Краткая характеристика существующих методов оценки фазы маркерных ЦР приведена в таблице 1.

DLMO (англ. dim light melatonin onset, начало продукции мелатонина в условной темноте, при интенсивности света < 10 люкс) – эталонный метод, используемый для оценки фазы ЦР (как правило, оценивается уровень мелатонина в слюне). Многими специалистами DLMO долгое время признавался самым точным методом оценки внутренней фазы БЧ (Lewy et al., 1999; Klerman et al., 2002) и до сих пор остается референтным стандартом для верификации точности других методик. Однако, трудоемкость, потребность в стандартизованных реактивах высокой чувствительности и специфичности, необходимость прерывания сна и финансовая затратность данного метода препятствует его широкому внедрению за пределами немногочисленных специализированных и хорошо оснащенных университетских лабораторий.

Самым простым и популярным методом для приблизительной оценки фазы ЦР является анкетирование хронотипа. Оценка хронотипа с помощью анкет дает также ориентировочное представление о вну-

треннем циркадианном периоде, τ (Emens et al., 2009). Анкетирование хронотипа по одному из двух наиболее распространенных методов, по Horne-Ostberg (Horne and Ostberg, 1976), либо по Мюнхенскому тесту (Roenneberg et al., 2003) до настоящего времени остается широко распространенным способом оценки фазы биологических часов.

Хронотип определяет индивидуальные предпочтения в режиме активности и сна и градуируется в зависимости от числа набранных баллов на три основных варианта: утренний тип (жаворонки), средний (голуби), вечерний (совы). Для обоснования менее типичных и смешанных режимов активности (Putilov et al., 2015; Putilov, 2017), следует обратить более пристальное внимание на природу некоторых ультрадианных ритмических компонентов, прежде всего 12-часового (Bourguignon and Storch., 2017; Brancaccio et al., 2017; Goh et al., 2019; Grant et al., 2018; van der Veen and Gerkema, 2017; Walker et al., 2010; Wu et al., 2018; Zavala et al., 2019; Zhu B. et al., 2017, 2018; Агаджанян и Губин, 2004, Губин, 2013).

Хронотип человека является наследуемым признаком, примерно на 50% зависящим от генетических факторов (Kalmbach et al., 2017). Эндогенный компонент хронотипа тесно взаимосвязан с понятием внутреннего периода суточного ритма, τ . Внутренний, или эндогенный период биологических часов, τ как правило, отличен от 24 часов, и как уже было отмечено, является видоспецифическим признаком, варьируя в диапазоне 24 ± 4 часа. Именно эта особенность и явилась основанием для появления термина «циркадианный» (циркадный, circadian) или околосуточный, предложенного Францем Халбергом в 1959 году (Halberg, 1959). У каждого представителя данного вида τ также различается, что может быть обусловлено генетическим полиморфизмом ключевых генов биологических часов (Core clock genes, CG) и некоторых вспомогательных для них генов-партнеров. Некоторые данные указывают на то, что наиболее тесная связь может существовать между хронотипом и полиморфизмом гена *Per3* (Turco et al., 2017). Белковые продукты ключевых генов CG (*Bmal*, *Clock*, *Per*, *Cry*) и их партнеров (*REV-ERBa*, *RORa* и др.), рис.1, посредством механизма обратной связи координируют собственную транскрипцию и транскрипцию других генов, известных как clock-controlled genes (ccg, или «управляемые часами гены») (Губин, 2013; Bozek et al., 2009; Mazzocolli et al., 2012; Reppert and Weaver, 2001; Chi-Castaneda and Ortega, 2018). Ритмичная суточная динамика экспрессии этих генов на разных уровнях (транскрипционном, пост-транскрипционном, трансляционном и пост-трансляционном), а также фазовые отношения между этими процессами модулируют параметры ЦР, в т.ч. циркадианный период, τ (Губин, 2012, 2013). Любопытно, что у дневных приматов существует 2 выраженных пика совокупной транскрипционной активности генов в различных тканях в течение суток – первый, наиболее выраженный пик наблюдается через 8 часов после включения

света, второй – за 2 часа до включения света (Mure et al., 2018). Если предположить, что данная закономерность соблюдается и у человека, то при пробуждении в промежутке от 6 до 8 утра, максимальная совокупная активность транскрипции РНК будет соответствовать примерно 14-16 часов дня и 4-6 часов утра.

Экзогенный компонент. Хронотип также модулируется внешними факторами, прежде всего, фотопериодическим режимом, или соотношением светлой и темной фаз в 24-часовом суточном цикле. Соответственно, хронотип имеет сезонную зависимость, более выраженную в высоких широтах (Allerbrandt et al., 2014; Basnet et al., 2018; Borisenkov et al., 2010; Leocadio-Miguel et al., 2017; Putilov et al., 2018; Shawa et al., 2018; Губин и др., 2015). Кроме того, хронотип подвержен закономерным возрастным изменениям (Fischer et al., 2017; Knutson and von Shantz, 2018; Roenneberg et al., 2004; Shuster et al., 2019). Тем не менее, при применении адекватных методологий оценки внутренняя фаза часов и хронотип остаются достаточно стабильными в течение нескольких месяцев и даже лет (Kantermann and Eastman, 2018) и во многом совпадают с фазовыми особенностями экспрессии генов БЧ (Ferrante et al., 2015).

Имеются весомые данные о сопряженности вечерних хронотипов с повышенным риском заболеваемости и смертности, в частности полученные при анализе данных биобанка почти полумиллиона англичан (Knutson and von Shantz, 2018). Вечерние хронотипы также более склонны к нездоровому характеру питания – в более позднее время, реже, но более крупными порциями, имеют сниженный уровень липопротеидов высокой плотности, ЛПВП, более высокую распространенность апноэ сна и более высокий уровень стрессовых гормонов (Lucassen et al., 2013).

Остается вопрос, в какой степени данная взаимосвязь обусловлена биологическими предпосылками. Например, можно предполагать существование более высокой устойчивости к неблагоприятным десинхронизирующим факторам обладателей средних (точных) периодов (что, в частности, наблюдается у животных (Libert et al., 2012)). Или же, данная взаимосвязь является лишь следствием сложившейся «социальной дискриминации» вечерних хронотипов, вынужденных подстраиваться под прокрустово ложе стандартных социальных режимов труда.

Так или иначе, в существующих условиях лица с вечерним хронотипом являются потенциально подверженными внешнему десинхронозу – в частности, социальному джет-лагу (десинхронизации между фазой эндогенных БЧ и социальными факторами) (Roenneberg et al., 2003). Выраженность социального джет-лага коррелирует со снижением ЛПВП, повышением триглицеридов, инсулина натощак, резистентности к инсулину, риском метаболического синдрома, предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа и атеросклерозу (Wong et al., 2015). Во многих исследованиях прослеживается взаимосвязь между нарушениями / дефицитом сна и изменениями ли-

пидного (Aho et al., 2016; Welhie et al., 2015); и углеводного метаболизма (Maury et al., 2019; Poggiogalle et al., 2018), а хронический ДС даже провоцирует развитие карцином печени (Kettner et al., 2016). С другой стороны, механизмы данных нарушений стоит искать в утрате временной согласованности молекулярно-генетических факторов метаболизма. Действительно, депривация и нарушения сна влекут за собой уменьшение амплитуды наряду со снижением числа выявляемых на уровне транскриптома и метаболома ЦР (Archer et al., 2014; Davies et al., 2014; Möller-Levet et al., 2013; Potter et al., 2016), а также внутренним фазовым разлучением эндогенных центральных ритмов с ритмами метаболома органов и тканей (Skene et al., 2018). Увеличение времени сна и количества REM – сна связано с меньшей смертностью от всех причин в когорте лиц среднего и старшего возраста. В частности, в работе (Zhang et al., 2019) показано, что сочетание продолжительности сна и доли в нем REM-сна могут служить прогностическими факторами смертности от всех причин. Авторы работы также предполагают, что поскольку архитектура сна регулируется циркадным ритмом, доля REM-сна может отражать функционирование СХЯ (центральных биологических часов в гипоталамусе). В отдельных исследованиях было показано, что качество сна может быть взаимосвязано с кишечным микробиомом, в частности, дефицит определённых бактерий может служить фактором уменьшения количества и качества сна. В то же время появляются работы, демонстрирующие, что пробиотики могут оказывать положительный эффект на здоровье кишечника и, в свою очередь, улучшать сон (Li et al., 2018; Parkar et al., 2019). С другой стороны, измененный фотопериодизм, или внешний световой десинхроноз (главный фактор синхронизации ЦР) способны провоцировать нарушения в составе нормальной микробиоты (Deaver et al., 2018; Nieke et al., 2019; Voigt et al., 2014). Вторичный синхронизатор – режим питания, впрочем, также может влиять на состав микробиоты, связанной с нервной системой (Kaczmarek et al., 2017) и, вероятно, биологическими часами.

Подытоживая современные представления о взаимосвязи хронотипа, привычного и вынужденного режимов сна с ЦФТ и эндогенной фазой ЦР, необходимо подчеркнуть, что хронотип отражает лишь один из аспектов ЦР – прежде всего ритм активности и сна. Однако известно, что при некоторых обстоятельствах фаза ЦР активности / сна может диссоциировать с фазой ЦР других функций, например ЦР мелатонина и температуры (Cambras et al., 2007; Gubin et al., 2019; Nonna et al., 1992; Shwartz et al., 2010).

Кроме того, существует вероятность, что лица с различным хронотипом и различным циркадным τ имеют неодинаковый резерв устойчивости к ДС. Как уже ранее отмечалось, имеются предпосылки рассматривать «точный» циркадный τ не только как фактор устойчивости к ДС, но и как фактор долголетия (Libert et al., 2013). Таким образом, хотя понятия

«хронотип» и «циркадианный фенотип (ЦФТ)» имеют определённую общность, отождествлять их не следует.

В результате возникает задача анализа индивидуальных особенностей устойчивости ЦР к ДС, которая не ограничивается анализом хронотипа, ритма активности и сна, но находится в рамках количественной оценки индивидуальных особенностей циркадианного фенотипа (ЦФТ).

Если фаза ЦР ключевых генов в центральном осцилляторе зависит прежде всего от светового фактора, а в периферических тканях также от дополнительных синхронизаторов – ритма питания и температуры, то фаза, период и амплитуда различных ЦФТ зависят от комплекса эндогенных и экзогенных факторов. При этом амплитуда и фаза ЦР эндогенных факторов модулируется на всех этапах регуляции экспрессии генов БЧ (Губин, 2013).

Сегодня разрабатываются простые технические решения на основе повседневного мониторинга маркерных физиологических ритмов (прежде всего, температуры и активности) при помощи носимых гаджетов и специального программного обеспечения (El Allali et al., 2019; Weinert and Gubin, 2018).

С развитием технологий исследования генетических факторов, в частности ключевых часовых генов ЦР (рис.1), все более заманчивой выглядит перспектива внедрения методов анализа фазы ЦР на основе непосредственной оценки экспрессии часовых генов и ряда *csg* (Hughes et al., 2017; Pikus and Andersen, 2018). С практической точки зрения привлекательны гены, у которых экспрессия *m*-РНК имеет различную зависимость от внешнего освещения. В частности, среди членов семейства *Per* (*Per*_{1,2,3}), *m*-РНК *Per*₁ и *Per*₂ в большей степени находятся под влиянием светового фактора (Zylka et al., 1998), тогда как *Per*₃, по-видимому, в большей степени связан с ритмом сна и активности (Archer et al., 2008), поэтому именно полиморфные варианты *Per*₃ тесно ассоциированы с индивидуальными особенностями режима дня и хронотипом (Turco et al., 2017).

Революционным методом оценки фазы ЦР могут стать технологии на основе инноваций, сочетающих машинное обучение и современные геномные технологии, табл. 2. Революционность подхода состоит в том, что для оценки фазы ЦР здесь не требуется создание временного ряда для каждого пациента (нет потребности многократных измерений), а используется единой созданная база данных. За последние 2 года предложено несколько методик для оценки фазы БЧ по единственному анализу (капле крови, либо образцу кожи). В первом случае анализу подвергается ДНК нейтрофилов, во втором – фибробластов. Определение фазы ритма по единственному измерению возможно при анализе выборки генов из установленного списка (который устанавливается с использованием машинного обучения и геномного анализа (Agostinelli et al., 2016)). Данные технологии оценки фазы ЦР можно объединить как SM-ART (single measurement analysis

reports timing) phase. Таким образом, достоверная информация о фазе ЦР сегодня может быть получена с помощью лишь одного дополнительного анализа на активность определенного набора генов в образце крови (Braun et al., 2018; Hughey et al., 2016; Hughey, 2017; Laing et al., 2017; Wittenbrink et al., 2018), либо кожи (Wu et al., 2018), табл. 2. Следует предполагать, что в перспективе на основе данной технологии могут появиться неинвазивные методики, основанные на анализе НК волосных фолликулов (Akashi et al., 2010), буккального соскоба (Bjarnason et al., 2001), или даже образцов слюны и пота, которые сегодня представляются перспективным материалом для рутинного мониторинга протеома (Katchman et al., 2018; Munje et al., 2017).

Таблица 2

Основные существующие на данный момент шаблоны для определения фазы циркадного ритма по генетической экспрессии (SM-ART phase)

Биологический материал для анализа	Брендовое название технологии	Ссылка
Кровь (нейтрофилы)	TimeSignature	Braun et al., 2018
	BioClock	Agostinelli et al., 2016
	ZeitZeiger	Hughey et al., 2017
	PLSR	Laing et al., 2017
	BodyTime	Wittenbrink et al., 2018
Кожа (фибробласты)	CYCLOPS	Wu et al., 2018
	TimeTeller	Vlachou et al., 2019

Далее следует рассмотреть, что означают изменения фазы ЦР, и каковы причины и последствия ДС.

Механизмы внешнего десинхроноза. Свет как принципиальный дирижер ЦР. Фактор питания и температуры.

Как уже было сказано выше, в условиях постоянного освещения ЦР имеет свободно-текущий, или фазово-дрейфующий характер с периодом, τ , отличным от точного значения = 24 ч. Существует 2 модели световой синхронизации БЧ (Daan, 2000). Согласно параметрической модели Юргена Ашоффа, направление сдвига в ту или иную сторону от 24 ч зависит от уровня внешней освещенности и по мере увеличения ее длительности у видов с дневным и ночным типом активности, изменяется разнонаправлено. У животных с дневным типом активности, включая человека, свет ускоряет ход БЧ, сокращая τ . Темнота же, напротив, увеличивает τ . Значение τ в условиях неизменной внешней освещенности является не только видоспецифическим, но и индивидуальным признаком, обусловленным генетическим полиморфизмом.

Непараметрическая модель Колина Питтендриха учитывает роль моментов перехода уровня освещенности от света в темноту и обратно в фазовой подстройке ЦР и синхронизации циркадной системы с внешними фотопериодическими условиями. Существуют генетически обусловленные индивидуальные особенности подстройки фазы ЦР по отношению к внешнему свето-темновому режиму, тесно связанные с хронотипами человека.

Циркадианная система реагирует на внешние световые импульсы в соответствии с четко определенной кривой фазового ответа (КФО): воздействие света в течение фазы, предшествующей моменту температурного минимума / пику мелатонина замедляет БЧ и отодвигает фазу БЧ на более поздние часы, и наоборот (Minors et al., 1991; Woelders et al., 2017). Любопытно, что в соответствии с КФО, по мере удаления от экватора, действие дополнительного света на человека в длинные дни и его дефицит в короткие дни способствует увеличению доли вечерних хронотипов (Leocadio-Miguel et al., 2017; Roenneberg et al., 2007). С другой точки зрения, снижение среднего уровня освещения у человека как у дневного вида, также может способствовать увеличению τ и замедлению БЧ в соответствии с правилом Ашоффа. Фундаментальные принципы реакции ЦР на световую синхронизацию, вероятно, обуславливают различную степень выраженности ДС у «сов» и «жаворонков» в зависимости от характера сменного труда. Вечерние хронотипы сложнее адаптируются к положительным фазовым сдвигам (ускорению БЧ), а утренние – к отрицательным, замедляющим БЧ, причем данная особенность сохраняется в разном возрасте (Juda et al., 2013). Любопытно также, что точность тестовой оценки хронотипа в целом выше в летнее время, а у «сов» режим дня и подверженность ДС социального генеза («социальному джет-лагу») существенно варьирует в течение года (Allebrandt et al., 2014).

Физиологическая роль света в т.ч., естественного спектра критически меняется в зависимости от времен суток, рис. 3. Если в утренние часы, непосредственно после пробуждения, свет наиболее полезен, то затем в течение дня его условная польза снижается, а в вечерние и ночные часы речь идет уже о световом загрязнении, которое пагубно сказывается на обмене веществ и здоровье. В условиях современной цивилизации человек находится с одной стороны под воздействием избытка света ночью (световое загрязнение, Light-At-Night; LAN), а с другой стороны – в условиях дефицита дневного света, проводя значительную часть времени в офисах (Roenneberg et al., 2012). У 70% населения биологические и социальные часы различаются более чем на 1 час. Такое явление носит название социального джет лага (social jet lag). Социальный джетлаг является предиктором ИМТ, особенно среди людей с избыточным весом. Как показало недавнее 5-летнее проспективное исследование с участием более чем 43 000 женщин, даже просто сон при включенном свете или телевизоре сопровождается впоследствии повышением риска метаболических нарушений и ожирения и в результате дает в среднем +5 кг, или повышение ИМТ на 10% (Park et al., 2019). Причем данная статистика не связана с собственно продолжительностью сна, статистическая поправка в отношении которого была применена в данной работе. Подытожены многочисленные основательные данные в отношении роли светового воздействия в ночные часы и работы в ночное время в канцерогенезе (Ward et al., 2019).

Кроме того, избыток света вечером и ночью может быть связан с накоплением амилоида в тканях головного мозга и прогрессией спорадической формы болезни Альцгеймера; повреждением сетчатки, гипертензией, депрессией и развитием делирия (обзоры в Gubin et al, 2016b; Touitou et al., 2017). Напротив, воздействие светом в «правильное» время синхронизирует БЧ и используется для профилактики и коррекции ДС, составляя основу метода светотерапии (Губин и Вайнерт, 2015; Bonmati-Carrion et al., 2014).

Пагубные последствия LAN в основном обусловлены двумя взаимосвязанными факторами: собственно, негативными последствиями ДС и подавлением продукции мелатонина. На продукцию мелатонина влияют интенсивность света, исходный уровень его продукции и время пребывания на свету в предшествующие дни. Кроме времени и интенсивности воздействия важны также физические свойства поступающего на сетчатку света. Циркадианная система наиболее чувствительна к коротковолновому синему свету, $\lambda \sim 480$ нанометров (al Enezi et al., 2011), т.к. фотопигмент меланопсин фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки (ipGRC) преимущественно поглощает свет данного спектра (Provencio and Warthen, 2012). Однако, стоит отметить, что свет одинаковых физических характеристик у разных индивидуумов может подавлять продукцию эндогенного мелатонина в разной мере, что, в частности, зависит от хроно типа и полиморфизма гена Per3 (Turco et al., 2017).

Помимо изменения фазы ЦР по отношению к внешнему датчику времени (световому фактору), существуют внутренний ДС, зачастую имеющий иную этиологию. Тем не менее, стоит отметить, что довольно распространенное подразделение десинхроноза на внешний и внутренний в известной мере условно.

Внутренний десинхроноз и фундаментальное значение амплитуды циркадного ритма.

В последнее время приходит понимание фундаментальной роли синхронизации ЦР в интеграции важнейших биологических процессов и пагубности их рассогласования (Bass and Takahashi, 2010). В фазу покоя/сна происходят важнейшие процессы, сопряженные с пластическим обменом, репарацией ДНК, органелл, процессами апоптоза и аутофагии, активным делением с минимизацией мутационных повреждений, передаваемых следующему клеточному поколению. ДС как внешнего генеза, так и вследствие генетических мутаций или вследствие патологии органов и систем, переводит физиологические и биохимические процессы в невыгодный режим работы на разных уровнях организации. Продолжительные нарушения сна, либо смещение фаз ЦФТ влекут за собой существенные изменения в работе клеточных молекулярно-генетических механизмов, в несколько раз уменьшая циклическую активность экспрессии генов. Так, в условиях трехдневной внутренней десинхронизации между ЦР сна и продукции мелатонина более 80% ритмически протекающих процессов на уровне

транскриптома в клетках крови становятся аритмичными (Archer et al., 2014). В основе патогенеза внутреннего десинхроноза лежат эпизодические, либо устойчивые изменения физиологически оптимального взаимоотношения двух или более ритмических процессов. Клиническим проявлением внутреннего ДС является статистически достоверное изменение фазового отношения между ритмическими процессами. Особенно разрушительно для здоровья рассогласование биологических функций в модели связанных осцилляторов (функционально зависимых друг от друга процессов), COT1 (см. ниже).

Так, сочетание факторов работы в ночную смену с ее стажем взаимно потенцируют риск рака молочной железы, однако такая зависимость наиболее очевидна для женщин до наступления менопаузы (Cordina-Deverger et al., 2018) – возраст, когда наблюдается ритмическая продукция гормонов. Важно отметить, что многие ранее ритмические процессы после наступления менопаузы ослабевают, либо утрачиваются (Gomez-Santos et al., 2016; Jehan et al., 2015; Parry et al., 2008), либо меняют свои фазовые закономерности (Walters et al., 2005; Gomez-Santos et al., 2016).

Наиболее значимо для практики выявление снижения или утраты фазовой согласованности ритма определенного клинически значимого ЦФТ с ритмом – индикатором внутренней фазы биологических часов («маркерным» ритмом).

Существенная роль как в синхронизации, так и в десинхронизации ЦФТ принадлежит режиму питания. Прием пищи многими специалистами признается вторым по значимости фактором ЦФТ после светового.

Не удивительно, что «плохая хроногигиена», или неоптимальный суточный режим питания пагубно сказываются на здоровье. Так, проведенные недавно исследования показали, что режим питания вечернего и ночного характера, в ущерб завтраку, ассоциирован с повышением риска сахарного диабета 2 типа (Gouda et al., 2018), нарушением суточной динамики экспрессии часовых генов (Jakubowicz et al., 2017) и почти 5-кратным повышением смертности от повторного инфаркта миокарда (Vieira Musse et al., 2019). Кроме того, сочетание нарушений режима освещения и питания в современном обществе могут быть тесно взаимосвязанными и являться одной из причин эпидемии ожирения и метаболических патологий (Wyse et al, 2011; Longo and Panda, 2016; Di Stefano et al., 2019; Kolbe and Oster, 2019). Немаловажную роль в координации данной взаимосвязи могут играть температура окружающей среды (Johnson et al., 2011), сезонность (Patel et al., 2018), а также кишечный микробиом (Di Stefano et al., 2019).

В последние годы резко вырос интерес к изучению суточного режима питания (научно обоснованного распределения приема пищи в течение 24 часов) для поддержания оптимальной массы тела и увеличения продолжительности жизни (Longo and Panda, 2016; Johnston et al., 2016).

В целом этиология внутреннего ДС может быть весьма разнообразна (вышеупомянутые нарушения режима сна и питания, токсические, в т.ч. лекарственные воздействия, хроническая соматическая патология и др.), он может быть также классифицирован на возрастной, патологический (вследствие заболевания) и токсический (Губин Г.Д., Губин Д.Г., 2004). Проявления внутреннего ДС со стороны ЦФТ часто неспецифичны, однако, при обоснованном выборе и анализе результатов мониторинга клинически значимого ЦФТ, могут быть выявлены специфические для конкретной нозологии нарушения нормального фазового соотношения, которые могут проявляться также выходом за нормативный коридор амплитуды ритма, либо в изменении спектральной хроноинфраструктуры (ЭЦД).

Амплитуда ритмов ЦФТ клинического показателя предопределяется фазовой стабильностью ритмов влияющих на данный показатель функций. Факторы, способные влиять на фазу ЦР способны тем самым снижать амплитуду ЦФТ и таким образом провоцировать развитие внутреннего ДС.

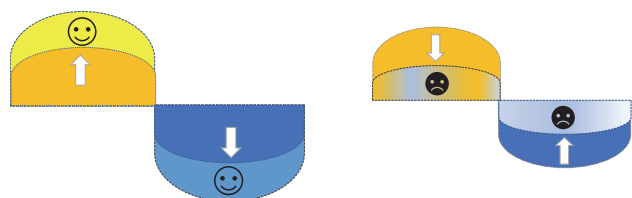
Геннадий Дмитриевич Губин одним из первых предвидел преимущества высокой циркадианной амплитуды для здоровья и долголетия еще в 70-х годах прошедшего века, а впоследствии обосновал гипотезу «волчка», модель которой вы можете наблюдать на обложке нашего журнала. С тех пор продолжают накапливаться все новые доказательства, помогающие понять и обосновать тонкие механизмы того, почему именно высокая циркадная амплитуда выгодна. Весьма интересны последние данные, которые свидетельствуют о том, что точный эндогенный циркадный период, τ может быть связан как с более высокой и устойчивой циркадной амплитудой, так и с большей продолжительностью жизни.

Амплитуда ритма является важнейшим интегральным показателем ЦР при использовании адекватного целям математического анализа. Геннадий Губин одним из первых выделил данный параметр как неспецифический критерий надежности биологической системы и ее адаптивных резервов, развивающийся в ходе эволюции и изменяющийся в процессе индивидуального развития (Губин и Герловин, 1980), установив общепризнанную закономерность постепенного снижения амплитуды ЦР в процессе старения (Губин и Вайнерт, 1991). Также Геннадий Губин предвидел, что данный интегральный маркер ЦР может служить маркером уровня здоровья, который необходимо целенаправленно изучать для ранней диагностики патологий (Губин и Чесноков, 1976).

Отмечается возросший в последние годы интерес к более пристальному изучению параметра амплитуды ЦР (Buhr and Takahashi, 2013; Eckel-Mahan and Sassone-Corsi, 2013; van der Berg et al., 2017; Gubin et al., 2013, 2017; Chen et al., 2013; Dupont Rocher et al., 2016; Maloney et al., 2019; Weinert et al., 2016; Weinert and Gubin., 2018; Takahashi et al., 2017; Zare et al., 2017; Губин, 2013). В частности, высокая амплитуда ЦР сы-

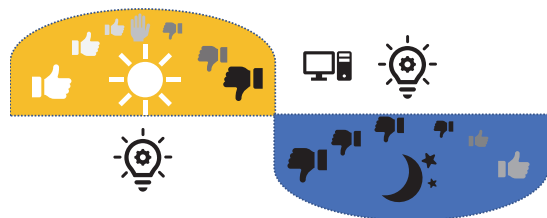
вороточного холестерина взаимосвязана с высокой продолжительностью жизни человека (van der Berg et al., 2017), а высокая амплитуда ЦР температуры и двигательной активности является предиктором продолжительности жизни лабораторных мышей (Basso et al., 2016). Снижение амплитуды (отсутствие ЦР) ТТГ выявлено при болезни Альцгеймера на фоне более низкой среднесуточной продукции данного гормона (Chen et al., 2013), в то время как более высокий уровень ТТГ может быть также взаимосвязан с долголетием (Jansen et al., 2015). Более высокий уровень физической активности и кислородная емкость пожилых лиц коррелирует с высокой амплитудой ЦР экспрессии часового гена *Per3* (Takahashi et al., 2017) и амплитудой ЦР температуры в полости рта (Dupont Rocher et al., 2016). Ограничение калорийности питания, самый надежно зарекомендованный на сегодня способ увеличения продолжительности жизни, сопровождается увеличением амплитуды ЦР (Nelson and Halberg, 1986; Escobar et al., 2011). Более высокая амплитуда ЦР может быть обусловлена эндогенными биологическими часами с «точным» периодом τ , имеющим небольшое отклонение от 24 часам (или τ , наиболее близким к 24 часам). Действительно, мыши с «точным» τ живут дольше (Libert et al., 2012). Внезапное резкое снижение амплитуды ЦР, вплоть до исчезновения ритмичности одного из ключевых часовых генов у *Drosophila*, *TIMELESS* и нарушение ЦР экспрессии другого ключевого гена *Per* в периферических тканях является предиктором более скорой смерти в разных возрастных группах (Zhao et al., 2018). Снижение амплитуды ЦР ритма температуры тела, сердечного ритма и глюкозы натощак характеризуют клиническую картину предиабета и сахарного диабета 2 типа среди лиц с повышением индекса массы тела (Gubin et al., 2017). Выраженные фазовые изменения ЦР температуры (Gubin et al., 2019) и амплитудно-фазовые изменения внутриглазного давления, ВГД (Губин и др., 2018) наблюдаются при прогрессировании первичной открыто-угольной формы глаукомы. Именно низкая амплитуда ЦР наряду со снижением качества сна оказалась ведущим фактором, взаимосвязанным с прогнозом отсутствия на рабочем месте из-за временной нетрудоспособности среди работников газодобывающей отрасли (Zare et al., 2017).

Для каждого правила иногда бывают свои исключения. В некоторых случаях необычно высокая амплитуда ритма может быть связана с факторами риска – в частности, избыточный размах колебаний артериального давления (Cornelissen et al., 2005; Halberg et al., 2013). Однако, такие случаи обычно сопровождаются значительным ростом неспецифического, хаотического компонента вариабельности и укладываются в модель экстра-циркадианной диссеминации (Gubin et al., 2013; Агаджанян, Губин, 2004; Губин, 2013), т.е. являются вариантом ухудшения циркадного ритма, или проявлением одного из вариантов ДС.



А Высокая амплитуда ЦР

Б Низкая амплитуда ЦР



В Физиологическая «польза» и «вред» факторов меняется в течение суток

Рисунок 3. Общие принципы дружественного для биологических часов образа жизни, режима труда и характера питания.

А. Факторы, повышающие циркадианную амплитуду, как правило, благоприятно сказываются на состоянии здоровья. Соответственно, образ жизни, режим дня и питания, повышающие показатели дневного типа (имеющие максимум в период бодрствования, что для человека обычно соответствует световой фазе суток), либо снижающие показатели ночного типа (имеющие максимум в период сна, что для человека соответствует темновой фазе суток) хронобиологически оправданы.

Б. Напротив, факторы, снижающие циркадианную амплитуду в большинстве случаев, следует рассматривать как пагубные для здоровья.

В. Факторы, влияющие на фазу биологических часов разнонаправленно влияют на здоровье в зависимости от времени суток. В соответствии с кривыми фазового ответа, в большинстве случаев для сохранения и укрепления здоровья, условная польза «дневного» фактора (например, яркого синего света) постепенно снижается в течение светлого времени дня. Во второй части цикла фактор уже переходит в разряд пагубных (например, световое загрязнение в вечернее и ночные часы). Аналогичная закономерность распространяется и на ночные факторы (например, мелатонин)

Также коррекция или управление фазой биологических часов иногда требует воздействия фактором (например, терапии ярким светом или применения мелатонина) в нетрадиционное время. Однако, в таких случаях ставится задача коррекции уже имеющихся нарушений БЧ (проявлений ДС).

Низкая амплитуда ритма активности (меньшая разница между дневной активностью и ночным покоем) оказалась связанной с ростом ИМТ вне зависимости от собственно самого уровня активности днем, либо ночью (Cespedes Feliciano et al., 2017), более низкая амплитуда ЦР активности также была свойственна пациентам с расстройством пищевого поведения (binge eating disorder) по сравнению с контрольной группой (Roveda et al., 2018).

Следует подчеркнуть, что большинство ЦР, чьи параметры сегодня оцениваются по результатам многодневных мониторинговых наблюдений (темпе-

ратура, активность, гемодинамика и др.), являются производными нескольких эндогенных ЦР, их модулирующих. Соответственно, снижение амплитуды ЦР в данных случаях может отражать фазовые изменения (утрату фазовой согласованности) среди влияющих ЦР (Агаджанян, Губин, 2004, Губин, 2013, Gubin et al., 2013), рис. 4.

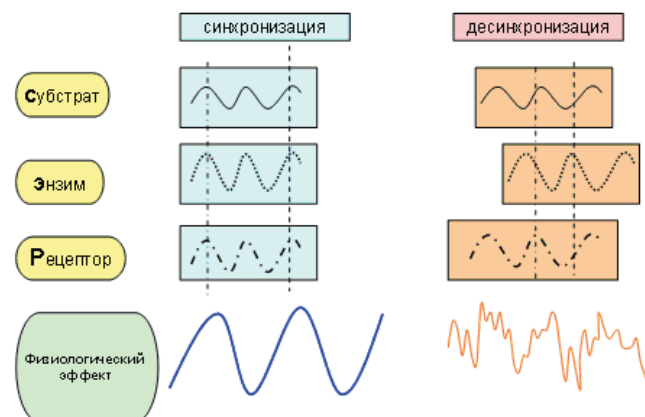


Рисунок 4. В простейшей модели взаимодействия субстрата, энзима и рецептора физиологический эффект зависит от синхронности ЦР каждого из элементов – скорости продукции и концентрации субстрата, количества и активности конвертирующего его фермента и плотности рецепторов, на которые воздействует субстрат. При потере фазовой согласованности основополагающих ЦР (десинхронизации) амплитуда клинически значимого ЦФТ может снижаться, а в структуре его вариабельности появляются менее регулярные, экстра-циркадианные колебания.

Таким образом, снижение амплитуды ЦР часто является свидетельством снижения фазовой согласованности в ЦС. Для теоретического обоснования различных сценариев при фазовом рассогласовании физиологических ритмов, многими специалистами ранее было предложено несколько теорий связанных осцилляторов для различных уровней связи между физиологическими ритмами (например, Pittendrigh and Bruce, 1959; Strogatz and Stewart, 1993; Gonze et al., 2005; Grant et al., 2018; Oda and Friesen, 2018; Schmal et al., 2018; Tokuda et al., 2018; Агаджанян и Губин, 2004).

Для использования в клинко-диагностических целях, на наш взгляд целесообразно выделить два типа взаимосвязи между циркадными осцилляторами – тесно связанные осцилляторы (coupled oscillators (CO), type 1 coupling, T1C), десинхронизация между которыми непременно приведет к физиологическим последствиям и слабосвязанные осцилляторы (CO type 2 coupling), десинхронизация между которыми не имеет прямых физиологических последствий.

Классическими примерами T1C могут служить OMICS ритмы (транскриптом-протеом/метаболом), когда для достижения физиологического эффекта один из факторов лимитирует активность другого: например:

- Для работы необходим процесс димеризации белковых продуктов (принцип работы ключевых генов БЧ);

- Модель субстрат – рецептор (для достижения эффекта субстрата важна не только динамика его собственной концентрации, но и концентрации рецептора (рецепторов) – модель С-Р);
- Если у субстрата есть лимитирующий фермент, то его динамика также включается в модель Т1С (С-Э-Р);
- Осцилляции микроРНК и их м-РНК мишеней и т.д.

В таких случаях смещение фазы одного из компонентов модели вызывает рассогласование во времени динамики всего координируемого физиологического процесса. Иными словами, служит триггером ДС с клиническими выраженными последствиями. При десинхронизации по типу Т2С, фазовые смещения одного из элементов могут не сопровождаться развитием ДС с клинически выраженными последствиями.

С данной моделью хорошо согласуется концепция окислительно-восстановительного осциллятора клетки (Edgar et al., 2012; Wu and Reddy, 2014; Feeney et al., 2016). Действительно, период циркадианного ритма, τ , вероятно, является наиболее консервативным параметром клеточных биологических часов, устойчивым даже к окислительным нагрузкам, в то время как амплитудно-фазовые величины подвержены изменениям (Putker et al., 2018). Вероятным механизмом здесь являются контур координации между окислительно-восстановительным балансом (редокс – состоянием) и циркадианным ритмом НАДФН, который, в свою очередь, модулирует экспрессию белков PER (Putker et al., 2018).

Данная гипотеза может быть полезна при поиске объяснения взаимосвязи между нарушениями сна, снижением продукции мелатонина (условная анаболическая «фаза устранения последствий окислительной нагрузки», аккумулированных в катаболическую фазу активности) и клинических нарушений метаболизма (в частности липидного и углеводного обмена) (Aho et al., 2016; Archer et al., 2014; Davies et al., 2014; Möller-Levet et al., 2013; Potter et al., 2016; Weljie et al., 2015; Wong et al., 2015).

Хронотерапия.

Чувствительность и толерантность организма к химическим веществам может значительно варьировать в зависимости от времени суток (Smolensky et al., 2019). Так, например, ЦР присущ смертности при самоотравлениях (Carroll et al., 2012). Реакция клеток щитовидной железы на ТТГ существенно варьирует в зависимости от фазы ЦР (Winczyk and Pawlikowski, 2000). Эффективность не только биохимических (препаратов), но и биофизических (физиотерапии) факторов варьируют в течение суток. В частности, регенерация нервной ткани под действием магнитных полей эффективнее при воздействии в дневное (светлое) время суток (Zhu et al., 2017a).

Соответственно, время назначения препарата или иного терапевтического, либо профилактического воздействия может критически влиять на его результат. Хронотерапия сегодня рассматривается как

перспективный метод повышения эффективности лечения, для обоснованной реализации которого требуется оценка индивидуальных особенностей фазы ЦР.

Целесообразно выделить два принципа хронотерапии – 1) результативный (стратегия оптимизации времени воздействия фактора (лечебного, или профилактического) для достижения наилучшего результата. Основана на обоснованном выборе нужного времени и оптимальном балансе между фазами эффективности (ритма чувствительности) и снижения возможных побочных эффектов (ритма токсичности); 2) превентивный (стратегия упреждения фактора в пиковые часы его риска). Данный принцип основан на знании хроноэпидемиологии заболевания.

Примером первой, «результативной» стратегии, является научно обоснованное управление временем приема пищи, что самостоятельно, без приема препаратов, снижает уровень сахара и артериального давления, повышая чувствительность к инсулину, модулируя иммунитет, не оказывая при этом влияния на массу тела (Sutton et al., 2018). В свою очередь, управление временем приема препаратов способно существенно увеличивать их действенность, без повышения дозировки (Masri and Sassone-Corsi, 2018; Sulli et al., 2018; van der Vorst et al., 2019; Winter et al., 2018), но порой снижая при этом побочные эффекты, что выглядит особенно актуальным при оптимизации лечения цитостатиками (Hrushesky et al., 1985; Levi et al., 2001, 2010).

Примером второй, «превентивной» стратегии является назначение антикоагулянтов, статинов и гипотензивных препаратов для обеспечения их максимального эффекта в утренние часы, когда риск сердечно-сосудистых катастроф максимален (Scheer and Shea, 2014; Crnko et al., 2019). Другие примеры нозологий, имеющих выраженную циркадианную ритмичность в отношении которых хронотерапия представляет большой интерес – бронхиальная астма и иные аллергические заболевания (Burioka et al., 2010; Bhattacharjee et al., 2018; Durrington et al., 2014), эпилепсия (Purnell et al., 2018), периодические боли различного генеза (Burish et al., 2019) и др. Сюда же можно отнести разработки в области хронофармакологии – создание формул «ретард» препаратов, высвобождающих действующее вещество постепенно. Примером также может служить мелатонин, который при приеме на ночь дает максимально выраженный гипотензивный эффект в ранние утренние часы (Gubin et al., 2016). Другой пример – модуляция физиологической динамики при заместительной терапии гормональными препаратами. В таких случаях может быть необходимо учитывать и модулировать не только параметры циркадного, но и ультрадианных ритмов, иначе целевого эффекта лечения не удастся достичь (Kalafatakis et al., 2018; Vargas et al., 2018).

Альтернативный пример – ритм артериального давления, имеющий в своей суточной динамике как эндогенный, так и стохастический компоненты (Губин и др., 2000, 2018а, б). Соответственно, хронотера-

пия артериальной гипертензии может быть основана как на результативном подходе (например, для достижения должного снижения ночного АД), так и на превентивном – например для предотвращения резкого утреннего подъема, являющегося одним из кофакторов утреннего пика сердечно-сосудистых катастроф. Причем, для достижения наилучших результатов хронотерапии следует учитывать этно-популяционные и индивидуальные особенности генетического полиморфизма ряда генов, которые могут оказывать влияние на ее эффективность (Douma and Gumz, 2018).

Также хронотерапия может быть основана на 1). хроностандартизованном подходе (время назначения, дозировка и кратность воздействия одинаковы для всех, вне зависимости от индивидуальных особенностей ЦФТ, подлежащего коррекции), либо 2). хроноселективным подходе (время назначения, дозировка и кратность применения воздействия подбираются индивидуально и зависят от особенностей параметров ЦФТ, подлежащего коррекции (Губин Г.Д. и Губин Д.Г., 2004). Примером хроностандартизованного подхода является, обоснование более высокой результативности лечения артериальной гипертензии при приеме препаратов в вечернее время для достижения должного снижения ночного АД (Hermida et al, 2017, 2018) или коррекция возрастных проявлений ДС (нарушений сна, температуры и ритма артериального давления) (Gubin et al., 2006, 2013, 2016) или светового ДС с помощью малых доз мелатонина, назначаемых в 22:30 (Gubin et al., 2019). Примером второго подхода может служить индивидуальный подбор времени назначения препарата исходя из амплитудно-фазовых особенностей ЦФТ ритма артериального давления при северном варианте гипертензии в сочетании с ДС у вахтовиков Ямала (Gubin et al., 2013; Ветошкин, 2014; Ветошкин и др., 2014; Шуркевич и др., 2013, 2015, 2016).

Хронотерапия имеет большой потенциал в отношении лечения рака (Anafi et al., 2017; Ashok Kumar et al., 2019; Dakup et al., 2018; Eriguchi et al., 2003; Gery and Koeffler, 2010; Levi et al., 2001; Li, 2019; Vlachou et al., 2019). Эффективность радиотерапии рака толстого кишечника выше при ее проведении в послеобеденные часы (Squire et al., 2017). Уменьшение почти вдвое побочных эффектов химиотерапии рака яичников было достигнуто просто за счет выбора одной из двух схем назначения двух препаратов утром и вечером с перестановкой последовательности без изменения дозировки. В частности, значительно более оптимальной оказалась схема с вечерним приемом цисплатина при утреннем приеме адриамицина по сравнению с обратным порядком применения данных препаратов (Hrushesky, 1985).

Дальнейшие исследования показали, что эффективность и токсичность цисплатина планомерно изменяются в течение суток, а хронофармадинамика цисплатина подразумевает различный темп репарации ДНК, равно как и модуляции иммунного ответа, что определяет разную токсичность цисплатина

и разную эффективность по подавлению роста опухоли (Dakup et al., 2018).

Важнейшей задачей для повышения эффективности хронотерапии является математическое моделирование и выделение предсказуемого элемента в ложно стохастической вариативности клеточного цикла, в т.ч. опухолевых клеток под воздействием лекарственных средств (Sandler et al., 2015). В основе такой ложно стохастической вариативности может лежать предсказуемая осцилляторная модель поведения клеток в рамках вариаций циркадианного диапазона частот (Chakrabarti et al. 2018).

Разработка технологий учета индивидуальных особенностей ЦР температуры тела (Weinert and Gubin, 2018), либо локальной температуры также может быть перспективным направлением для персонализированной хронотерапии рака (Roche et al., 2014).

В некоторых случаях для достижения эффективной хронотерапии следует принимать во внимание ультрадианные ритмы (Kalafatakis et al., 2018). В частности, 12-часовой ритм присущ многим физиологическим показателям, природа его может быть комплексной и сегодня предложены разные концепции для ее обоснования (Bourguignon et al., 2012; Goh et al., 2019; Grant et al., 2018; van der Veen and Gerkema, 2017; Walker et al., 2010; Wu et al., 2018; Zavala et al., 2019; Zhu B. et al., 2017, 2018; Агаджанян, Губин, 2004; Губин, 2013). В частности, 12-часовая ритмичность может быть взаимосвязана с существованием парных клеточных и центральных циркадианных осцилляторов с противоположной фазой (Branaccio et al., 2016; Агаджанян, Губин, 2004; Губин, 2013), модулироваться ультрадианными ритмами более высоких частот (Bourguignon et al., 2012; Goh et al., 2019; Zavala et al., 2019), или даже являться эволюционным эхом циркадиальных часов (обусловленных приливными – отливными циклами (Zhu et al., 2018). Более того, для данных осцилляций обнаружены конкретные автономные молекулярно-генетические факторы (Hughes et al., 2012; van der Veen and Gerkema, 2017; Zhu B. et al., 2017, 2018).

Закключение. Сегодня уже очевидно, что применение хронобиологического подхода является неотъемлемым условием современной диагностики заболеваний. Хронотерапия, в свою очередь, наряду с фармакогеномикой представляют собой два главных принципа персонализированной стратегии лечения и профилактики. Важнейшими условиями для прорыва и трансляции фундаментальных знаний хронобиологии в практическое здравоохранение (хрономедицину) являются:

- 1) Разработка универсальных критериев методологии сбора, анализа и интерпретации результатов динамических наблюдений, и создание банков данных динамических наблюдений (БДДН) в системе создаваемых медбиобанков и
- 2) Разработка простого, но точного метода оценки фазы биологических часов (фазы эндогенного циркадного ритма).

Литература

1. Aho V, Ollila HM, Kronholm E, et al. Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses. *Sci Rep*. 2016; 6:24828.
2. Agostinelli F, Ceglia N, Shahbaba B, Sassone-Corsi P, Baldi P. What time is it? Deep learning approaches for circadian rhythms [published correction appears in *Bioinformatics*. 2016 Oct 1;32 (19):3051]. *Bioinformatics*. 2016;32 (12): i8–i17. doi:10.1093/bioinformatics/btw243.
3. Akashi M, Soma H, Yamamoto T, et al. Noninvasive method for assessing the human circadian clock using hair follicle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107 (35):15643–15648. doi:10.1073/pnas.1003878107.
4. al Enezi J, Revell V, Brown T, et al. A «melanopic» spectral efficiency function predicts the sensitivity of melanopsin photoreceptors to polychromatic lights. *J. Biol.Rhythms*. 2011; 26 (4):314–323.
5. Albrecht U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. *Neuron*. 2012. 74: 246–260.
6. Allebrandt K. V., Teder-Laving M., Kantermann T. et al. Chronotype and sleep duration: the influence of season of assessment. *Chronobiol Int*. 2014; 31 (5):731–40.
7. Anafi RC, Francey LJ, Hogenesch JB, Kim J. CYCLOPS reveals human transcriptional rhythms in health and disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114 (20):5312–5317. doi:10.1073/pnas.1619320114.
8. Archer SN, Viola AU, Kyriakopoulou V, von Schantz M, Dijk DJ. Inter-individual differences in habitual sleep timing and entrained phase of endogenous circadian rhythms of BMAL1, PER2 and PER3 mRNA in human leukocytes. *Sleep*. 2008;31 (5):608–617. doi:10.1093/sleep/31.5.608.
9. Archer SN, Laing EE, Möller-Levet CS, et al. Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111 (6): E682–E691. doi:10.1073/pnas.1316351111.
10. Ashok Kumar PV, Dakup PP, Sarkar S., et al. It's About Time: Advances in Understanding the Circadian Regulation of DNA Damage and Repair in Carcinogenesis and Cancer Treatment Outcomes. *Yale J Biol Med*. 2019;92 (2):305–316. Published 2019 Jun 27.
11. Barrett RK, Takahashi JS. Temperature compensation and temperature entrainment of the chick pineal cell circadian clock. *J Neurosci*. 1995; 15 (8):5681–92.
12. Basnet S, Merikanto I, Lahti T, et al. Seasonality, morningness-eveningness, and sleep in common non – communicable medical conditions and chronic diseases in a population. *Sleep Sci*. 2018; 11 (2):85–91. doi:10.5935/1984-0063.20180017.
13. Bass J., Takahashi J.B. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*. 2010; 330. 6009: 1349–1354.
14. Bhattacharjee S, Halder P, Gopal Maity S, et al. Prevalence and Risk Factors of Asthma and Allergy-Related Diseases among Adolescents (PERFORMANCE) study: rationale and methods. *ERJ Open Res*. 2018;4 (2):00034–2018. Published 2018 Jun 27. doi:10.1183/23120541.00034–2018.
15. Bjarnason GA, Jordan RC, Wood PA, et al. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases. *Am J Pathol*. 2001;158 (5):1793–1801. doi:10.1016/S0002-9440 (10) 64135-1.
16. Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, et al. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure. *Slominski A, ed. Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15 (12):23448–23500.
17. Borisenkov M. F., Perminova E. V., Kosova A. L. Chronotype, sleep length, and school achievement of 11-to 23-year-old students in northern European Russia. *Chronobiology Int*. 2010; 27:1259–1270.
18. Bourguignon C, Storch KF. Control of Rest: Activity by a Dopaminergic Ultradian Oscillator and the Circadian Clock. *Front Neurol*. 2017; 8:614. Published 2017 Nov 27. doi:10.3389/fneur.2017.00614.
19. Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM, et al. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS One*. 2009;4 (3): e4882. doi: 10.1371/journal.pone.0004882.
20. Brancaccio M, Patton AP, Chesham JE, Maywood ES, Hastings MH. Astrocytes Control Circadian Timekeeping in the Suprachiasmatic Nucleus via Glutamatergic Signaling. *Neuron*. 2017; 93 (6):1420–1435.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.030.
21. Braun R, Kath WL, Iwanaszko M, et al. Universal method for robust detection of circadian state from gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115 (39): E9247–E9256.)
22. Buhr E. D., Yoo S. H., Takahashi J. S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science*. 2010. 330: 379–385.
23. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Handb Exp Pharmacol*. 2013; (217):3–27. doi:10.1007/978-3-642-25950-0_1.
24. Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, et al. Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010 Jul 31;62 (9–10):946–55. doi: 10.1016/j.addr.2010.03.012. Epub 2010 Mar 30.
25. Burish MJ, Chen Z., Yoo SH. Emerging relevance of circadian rhythms in headaches and neuropathic pain. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019 Jan;225 (1): e13161. doi: 10.1111/apha.13161. Epub 2018 Jul 25.
26. Cambras T, Weller JR, Anglès-Pujorès M, et al. Circadian desynchronization of core body temperature and sleep stages in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (18):7634–7639. doi:10.1073/pnas.0702424104.
27. Carroll R, Metcalfe C, Gunnell D, Mohamed F, Eddleston M. Diurnal variation in probability of death following self-poisoning in Sri Lanka – evidence for chronotoxicity in humans. *Int J Epidemiol*. 2012 Dec;41 (6):1821–8. doi: 10.1093/ije/dys191. Epub 2012 Nov 23.
28. Cespedes Feliciano EM., Quante M., Weng J. et al. Actigraphy-Derived Daily Rest-Activity Patterns and Body Mass Index in Community-Dwelling Adults. *Sleep*. 2017 Dec 1;40 (12). doi: 10.1093/sleep/zsx168.
29. Chakrabarti S, Paek AL, Reyes J. et al. Hidden heterogeneity and circadian-controlled cell fate inferred from single cell lineages. *Nat Commun*. 2018;9 (1):5372. Published 2018 Dec 18. doi:10.1038/s41467-018-07788-5.
30. Chen JM, Huang CQ, Ai M, Kuang L. Circadian rhythm of TSH levels in subjects with Alzheimer's disease (AD). *Aging Clin Exp Res*. 2013 May;25 (2):153–7. doi: 10.1007/s40520-013-0025-x. Epub 2013 Apr 13.
31. Chi-Castañeda D, Ortega A. Glial Cells in the Genesis and Regulation of Circadian Rhythms. *Front Physiol*. 2018; 9:88. Published 2018 Feb 12. doi:10.3389/fphys.2018.00088.

32. Cordina-Duverger E., Menegaux F., Popa A. et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol*. 2018 Apr;33 (4):369-379. doi: 10.1007/s10654-018-0368-x. Epub 2018 Feb 20.
33. Cornélissen G, Delcourt A, Toussaint G, et al. Opportunity of detecting pre-hypertension: worldwide data on blood pressure overswinging. *Biomed Pharmacother*. 2005;59 Suppl 1 (Suppl 1): S152–S157.
34. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. *Theor. Biol. Med Model*. 2014. 11:16.
35. Cornelissen G., Watanabe Y., Siegelova J., et al. Chronobiologically interpreted ambulatory blood pressure monitoring: past, present, and future. *Biol Rhythm Res*. 2019. 50 (1):46-62 <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1491193>.
36. Crnko S., Du Pré BC., Sluijter JPG., Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jul;16 (7):437-447. doi: 10.1038/s41569-019-0167-4.
37. Daan S. Colin Pittendrigh, Jürgen Aschoff, and the natural entrainment of circadian systems. *J Biol. Rhythms*. 2000; 15:195-207.
38. Dakup PP, Porter KI, Little AA, et al. The circadian clock regulates cisplatin-induced toxicity and tumor regression in melanoma mouse and human models. *Oncotarget*. 2018 Feb 20;9 (18):14524-14538. doi: 10.18632/oncotarget.24539. eCollection 2018 Mar 6.
39. Dallmann R., Viola A. U., Tarokh L., Cajochen C., Brown S. A. The human circadian metabolome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109:2625-2629. doi: 10.1073/pnas.1114410109.
40. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72:517-49.
41. Davies SK, Ang JE, Revell VL, et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111 (29):10761-10766.
42. Deaver JA, Eum SY, Toborek M. Circadian Disruption Changes Gut Microbiome Taxa and Functional Gene Composition. *Front Microbiol*. 2018; 9:737. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fmicb.2018.00737.
43. Di Stefano A, Scatà M, Vijayakumar S, Angione C, La Corte A, Liò P. Social dynamics modeling of chrono-nutrition. *PLoS Comput Biol*. 2019;15 (1): e1006714. Published 2019 Jan 30. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006714.
44. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018; 119:108-114. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024.
45. Dupont Rocher S, Bessot N, Sesboué B, Bulla J, Davenne D. Circadian Characteristics of Older Adults and Aerobic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71 (6):817-822. doi:10.1093/gerona/glv195.
46. Durrington HJ, Farrow SN, Loudon AS, Ray DW. The circadian clock and asthma. *Thorax*. 2014; 69 (1):90-2. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203482.
47. Dzogang F, Lightman S, Cristianini N. Diurnal variations of psychometric indicators in Twitter content. *PLoS One*. 2018;13 (6): e0197002. Published 2018 Jun 20. doi: 10.1371/journal.pone.0197002.
48. El Allali K, Farsi H, Piro M, et al. Smartphone and a freely available application as a new tool to record locomotor activity rhythm in large mammals and humans. *Chronobiol Int*. 2019; 15:1-11. doi: 10.1080/07420528.2019.1609980. [Epub ahead of print]
49. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013;93 (1):107-135. doi:10.1152/physrev.00016.2012
50. Edgar R. S., Green E. W., Zhao Y. et al. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*. 2012; 485: 459-464.
51. Eriguchi M, Levi F, Hisa T, Yanagie H, Nonaka Y, Takeida Y. Chronotherapy for cancer. *Biomed Pharmacother*. 2003 Oct;57 Suppl 1:92s-95s.
52. Escobar C., Salgado-Delgado R., Gonzalez-Guerra E., et al. Circadian disruption leads to loss of homeostasis and disease. *Sleep Disord*. 2011; 2011:964510. doi: 10.1155/2011/964510.
53. Feeney KA, Hansen LL, Putker M, et al. Daily magnesium fluxes regulate cellular timekeeping and energy balance. *Nature*. 2016; 532 (7599):375-379.
54. Gery S, Koeffler HP. Circadian rhythms and cancer. *Cell Cycle*. 2010;9 (6):1097-1103. doi:10.4161/cc.9.6.11046
55. Goh GH, Maloney SK, Mark PJ, Blache D. Episodic Ultradian Events-Ultradian Rhythms. *Biology (Basel)*. 2019;8 (1):15. Published 2019 Mar 14. doi:10.3390/biology8010015
56. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev*. 2010; 90 (3):1063-102.
57. Gonze D, Bernard S, Waltermann C, Kramer A, Herzog H. Spontaneous synchronization of coupled circadian oscillators. *Biophys J*. 2005;89 (1):120-129. doi:10.1529/biophysj.104.058388
58. Gouda M, Matsukawa M, Iijima H. Associations between eating habits and glycemic control and obesity in Japanese workers with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018; 11:647-658. doi: 10.2147/DMSO.S176749. eCollection 2018.
59. Grant AD, Wilsterman K, Smarr BL, Kriegsfeld LJ. Evidence for a Coupled Oscillator Model of Endocrine Ultradian Rhythms. *J Biol Rhythms*. 2018;33 (5):475-496. doi:10.1177/0748730418791423
60. Gubin G. D. Changes in the Metabolite Content of Tissue Preserved by V. P. Filatov's Method. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1959. T. 46. № 4. C. 1246-1250.
61. Gubin G. D., Pospelova N. A., Vlasova V. S. Diurnal Rhythm of RNA and glycogen in fasting animals. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1968. T. 65. № 5. C. 555-557.
62. Gubin G. D. Vital Fixation of Dye by Tissues and Diurnal Physiological Rhythm. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1968. T. 66. № 2. C. 914-916.
63. Gubin D., Gubin G., Cornélissen G., et al. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging. *In Vivo*. 1997; 11 (6): 485-494.
64. Gubin D. G., Cornelissen G., Halberg F. et al. Half-weekly and weekly blood pressure patterns in late human ontogeny. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae*. 1997; 70: 207-216.
65. Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) – mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy. *World Heart Journal*. 2013; 5 (4): 285-306.
66. Gubin D. G., Gubin G. D., Gapon L. I., Weinert D. Daily Melatonin Administration Attenuates Age-Dependent

- Disturbances of Cardiovascular Rhythms. *Curr. Aging Sci.* 2016; 9 (1): 5-13.
67. Gubin DG, Weinert D, Bolotnova TV. Age-Dependent Changes of the Temporal Order – Causes and Treatment. *Curr Aging Sci.* 2016;9 (1):14-25.
 68. Gubin D.G., Weinert D., Rybina S.V., et al. Activity, Sleep and Ambient Light Have a Different Impact on Circadian Blood Pressure, Heart Rate and Body Temperature Rhythms. *Chronobiology Int.* 2017; 34 (5): 632-649. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632>
 69. Gubin D.G., Nelaeva A.A., Uzhakova A.E., et al. Disrupted circadian rhythms of body temperature, heart rate and fasting blood glucose in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Chronobiol Int.* 2017; 34 (8):1136-1148. doi: 10.1080/07420528.2017.1347670.
 70. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Y.S., et al. Progressive retinal ganglion cell loss in primary open-angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. *Chronobiol Int.* 2019; 36 (4):564-577. doi: 10.1080/07420528.2019.1566741.
 71. Gubin D.G., Weinert D., Solovieva S.V., et al. Melatonin attenuates effects of light-at-night on systolic blood pressure and body temperature but does not affect diastolic blood pressure and heart rate circadian rhythms. *Biological Rhythm Research*, 2019. Online. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1564586>
 72. Halberg F, Visscher MB. Regular diurnal physiological variation in eosinophil levels in five stocks of mice. *Proc Soc exp Biol (N.Y.)* 1950; 75:846-847. doi: 10.3181/00379727-75-18365.
 73. Halberg F. [Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle]. *Int Z Vitaminforsch Beih* 1959; 10:225-96.
 74. Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K, et al. Cross-spectrally coherent ~10.5- and 21-year biological and physical cycles, magnetic storms and myocardial infarctions. *Neuroendocrinol Lett.* 2000; 21:233-258.
 75. Halberg F, Cornélissen G, Katinas G, et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. *J Circadian Rhythms.* 2003;1 (1):2. Published 2003 Oct 29. doi:10.1186/1740-3391-1-2
 76. Halberg F, Powell D, Otsuka K, et al. Diagnosing vascular variability anomalies, not only MESOR-hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305 (3): H279–H294. doi:10.1152/ajpheart.00212.2013
 77. Harding EC, Franks NP, Wisden W. The Temperature Dependence of Sleep. *Front Neurosci.* 2019; 13:336. Published 2019 Apr 24. doi:10.3389/fnins.2019.00336
 78. Hieke AC, Hubert SM, Athrey G. Circadian disruption and divergent microbiota acquisition under extended photoperiod regimens in chicken. *PeerJ.* 2019;7: e6592. Published 2019 Mar 14. doi:10.7717/peerj.6592
 79. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level – the «normotensive non-dipper» paradox. *Chronobiol Int.* 2013; 30 (1-2):87-98. doi: 10.3109/07420528.2012.701127. Epub 2012 Oct 5.
 80. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H., et al. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev.* 2017. 33: 17-27. doi: 10.1016/j.smrv.2016.04.001.
 81. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48 (5): e12909. doi: 10.1111/eci.12909. Epub 2018 Feb 25.
 82. Honma K, Honma S, Kohsaka M, Fukuda N. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol.* 1992; 262 (5 Pt 2): R885-91.
 83. Hrushesky W.J. Circadian timing of cancer chemotherapy. *Science.* 1985: 228, 73-75.
 84. Hughes ME, Abruuzzi KC, Allada R, et al. Guidelines for Genome-Scale Analysis of Biological Rhythms. *J Biol Rhythms.* 2017;32 (5):380-393. doi:10.1177/0748730417728663
 85. Hughey JJ, Hastie T, Butte AJ. ZeitZeiger: Supervised learning for high-dimensional data from an oscillatory system. *Nucleic Acids Res.* 2016;44: e80.
 86. Hughey JJ. Machine learning identifies a compact gene set for monitoring the circadian clock in human blood. *Genome Med.* 2017; 9:19.
 87. Husse J, Eichele G, Oster H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: Alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time. *Bioessays.* 2015; 37 (10):1119-1128.
 88. Jakubowicz D, Wainstein J, Landau Z, et al. Influences of Breakfast on Clock Gene Expression and Postprandial Glycemia in Healthy Individuals and Individuals With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2017 Nov;40 (11):1573-1579. doi: 10.2337/dc16-2753. Epub 2017 Aug 22.
 89. Jansen SW, Akintola AA, Roelfsema F, et al. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism. *Sci Rep.* 2015; 5:11525. Published 2015 Jun 19. doi:10.1038/srep11525
 90. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *J Sleep Disord Ther.* 2015;4 (5):1000212. doi:10.4172/2167-0277.1000212
 91. Johnson F, Mavrogianni A, Ucci M, Vidal-Puig A, Wardle J. Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases in obesity? *Obes Rev.* 2011 Jul;12 (7):543-51. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00851.x.
 92. Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, Turek FW. Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. *Adv Nutr.* 2016;7 (2):399-406. Published 2016 Mar 9. doi:10.3945/an.115.010777
 93. Juda M., Vetter C., Roenneberg T. Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J. Biol. Rhythms.* 2013; 28 (2):141-51.
 94. Kaczmarek JL, Musaad SM, Holscher HD. Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *Am J Clin Nutr.* 2017 Nov;106 (5):1220-1231. doi: 10.3945/ajcn.117.156380. Epub 2017 Sep 27.
 95. Kalafatakis K, Russell GM, Harmer CJ, et al. Ultradian rhythmicity of plasma cortisol is necessary for normal emotional and cognitive responses in man. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115 (17): E4091–E4100. doi:10.1073/pnas.1714239115
 96. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, et al. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Land-

- mark GWAS. *Sleep*. 2017; 40 (2): zsw048. doi:10.1093/sleep/zsw048
97. Katchman BA, Zhu M, Blain Christen J, Anderson KS. Ecrine Sweat as a Biofluid for Profiling Immune Biomarkers. *Proteomics Clin Appl*. 2018;12 (6): e1800010. doi:10.1002/prca.201800010
 98. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, et al. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell*. 2016;30 (6):909-924. doi: 10.1016/j.ccell.2016.10.007
 99. Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms*. 2002; 17:181-193.
 100. Kolbe I, Oster H. Chronodisruption, Metabolic Homeostasis, and the Regulation of Inflammation in Adipose Tissues. *Yale J Biol Med*. 2019;92 (2):317-325. Published 2019 Jun 27.
 101. Laing EE, Möller-Levet CS, Poh N, et al. Blood transcriptome based biomarkers for human circadian phase. *Elife*. 2017;6: e20214. Published 2017 Feb 20. doi:10.7554/eLife.20214
 102. Leocadio-Miguel M.A., Louzada F.M., Duarte L.L., et al. Latitudinal cline of chronotype. *Scientific Reports*. 2017; 7:5437.
 103. Levi F, Giacchetti S, Zidani R, Brezault-Bonnet C, Tigaud JM, Goldwasser F, Misset JL. Chronotherapy of colorectal cancer metastases. *Hepatogastroenterology*. 2001. 48, 320-322:
 104. Lévi F. Circadian chronotherapy for human cancers. *Lancet Oncol*. 2001; 2 (5):307-15.
 105. Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF, Clairambault J. Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010; 50:377-421. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094626.
 106. Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker of circadian phase position. *J Biol Rhythms*. 1999; 14:227-236
 107. Li HX. The role of circadian clock genes in tumors. *Onco Targets Ther*. 2019; 12:3645-3660. Published 2019 May 13. doi:10.2147/OTT.S203144
 108. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Front Psychiatry*. 2018; 9:669. Published 2018 Dec 5. doi:10.3389/fpsy.2018.00669
 109. Libert S, Bonkowski MS, Pointer K, Pletcher SD, Guarente L. Deviation of innate circadian period from 24 h reduces longevity in mice. *Aging Cell*. 2012;11 (5):794-800. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00846.x
 110. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. 2016;23 (6):1048-1059. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.001
 111. Masri S, Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med*. 2018;24 (12):1795-1803. doi:10.1038/s41591-018-0271-8
 112. Mazzocchi G., Paziienza V., Vinciguerra M. Clock genes and clock-controlled genes in the regulation of metabolic rhythms. *Chronobiol Int*. 2012; 29 (3):227-51. doi: 10.3109/07420528.2012.658127.
 113. Millius A, Ueda H. R. Systems Biology-Derived Discoveries of Intrinsic Clocks. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8:25.
 114. Minors D., Waterhouse J., Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett*. 1991; 133:36-40.
 115. Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110 (12): E1132-E1141. doi:10.1073/pnas.1217154110
 116. Munje RD, Muthukumar S, Jagannath B, Prasad S. A new paradigm in sweat based wearable diagnostics biosensors using Room Temperature Ionic Liquids (RTILs). *Sci Rep*. 2017;7 (1):1950. Published 2017 May 16. doi:10.1038/s41598-017-02133-0
 117. Mure LS, Le HD, Benegiamo G, et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science*. 2018; 359 (6381): eaao0318. doi:10.1126/science.aao0318
 118. Nelson W., Halberg F. Schedule-shifts, circadian rhythms and lifespan of freely-feeding and meal-fed mice. *Physiol. Behav*. 1986; 38:781-788. doi: 10.1016/0031-9384 (86) 90043-0.
 119. Oda GA, Friesen WO. Modeling two-oscillator circadian systems entrained by two environmental cycles. *PLoS One*. 2018;6 (8): e23895. doi: 10.1371/journal.pone.0023895
 120. Panda S. The arrival of circadian medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb;15 (2):67-69. doi: 10.1038/s41574-018-0142-x.
 121. Park YM, White AJ, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. Association of Exposure to Artificial Light at Night While Sleeping With Risk of Obesity in Women. *JAMA Intern Med*. 2019 Jun 10. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0571. [Epub ahead of print]
 122. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms*. 2019;7 (2):41. Published 2019 Jan 31. doi:10.3390/microorganisms7020041
 123. Parry BL, Meliska CJ, Sorenson DL, et al. Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93 (1):54-60. doi:10.1210/jc.2006-2853
 124. Partch C., Green C., Takahashi J. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. *Trends in cell biology*. 2014; 24 (2):90-99.
 125. Patel JC, Khurana P, Sharma YK, Kumar B, Ragumani S. Chronic lifestyle diseases display seasonal sensitive comorbid trend in human population evidence from Google Trends. *PLoS One*. 2018;13 (12): e0207359. Published 2018 Dec 12. doi: 10.1371/journal.pone.0207359
 126. Plikus MV, Andersen B. Skin as a window to body-clock time. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115 (48):12095-12097. doi:10.1073/pnas.1817419115
 127. Pittendrigh CS, Bruce VG. Daily rhythms as coupled oscillator systems and their relation to thermoperiodism and photoperiodism. In: Withrow RB, editor. In *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals*. Washington, DC: Am Assoc Adv Sci; 1959. pp. 475-505
 128. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84:11-27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
 129. Potter GD, Skene DJ, Arendt J, et al. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences,

- and Countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37 (6):584-608. doi:10.1210/er.2016-1083
130. Provencio I., Warthen D.M. Melanopsin, the photopigment of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal.* 2012; 1 (2):228-23.
 131. Purnell BS, Thijs RD, Buchanan GF. Dead in the Night: Sleep-Wake and Time-Of-Day Influences on Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol.* 2018; 9:1079. Published 2018 Dec 11. doi:10.3389/fneur.2018.01079
 132. Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G. How many diurnal types are there? A search for two further «bird species». *Personality and Individual Differences.* 2015. 72: 12-17.
 133. Putilov A.A., Dorokhov V.B., Puchkova A.N., Arsenyev G.N., Sveshnikov D.S. Genetic-based signatures of the latitudinal differences in chronotype. *Biological Rhythm Research*, 2018. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1465249>
 134. Putilov AA. Owls, larks, swifts, woodcocks and they are not alone: A historical review of methodology for multidimensional self-assessment of individual differences in sleep-wake pattern. *Chronobiol Int.* 2017;34 (3):426-437. doi: 10.1080/07420528.2017.1278704. Epub 2017 Jan 27.
 135. Putker M, Crosby P, Feeney KA, et al. Mammalian Circadian Period, But Not Phase and Amplitude, Is Robust Against Redox and Metabolic Perturbations. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 28 (7):507-520. doi:10.1089/ars.2016.6911
 136. Reinberg A., Smolensky MH., Touitou Y. The full moon as a synchronizer of circa-monthly biological rhythms: Chronobiologic perspectives based on multidisciplinary naturalistic research. *Chronobiol Int.* 2016; 33 (5):465-79. doi: 10.3109/07420528.2016.1157083.
 137. Reinberg AE, Dejjardin L, Smolensky MH, Touitou Y. Seven-day human biological rhythms: An expedition in search of their origin, synchronization, functional advantage, adaptive value and clinical relevance. *Chronobiol Int.* 2017; 34 (2):162-191. doi: 10.1080/07420528.2016.1236807.
 138. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002. 418, 935-941. 10.1038/nature00965
 139. Roche VP, Mohamad-Djafari A, Innominato PF, et al. Thoracic surface temperature rhythms as circadian biomarkers for cancer chronotherapy. *Chronobiol Int.* 2014; 31 (3):409-420. doi:10.3109/07420528.2013.864301
 140. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 2003; 18:80-90.
 141. Roenneberg T, Kuehne T, Juda M. et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007; 11 (6):429-38.
 142. Ruben MD, Wu G, Smith DF, et al. A database of tissue-specific rhythmically expressed human genes has potential applications in circadian medicine. *Sci Transl Med.* 2018; 10 (458). pii: eaat8806. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8806.
 143. Sandler O., Mizrahi S.P., Weiss N., et al. Lineage correlations of single cell division time as a probe of cell-cycle dynamics. *Nature.* 2015 Mar 26;519 (7544):468-71. doi: 10.1038/nature14318. Epub 2015 Mar 11.
 144. Scheer FA, Shea SA. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood.* 2014;123 (4):590-593. doi:10.1182/blood-2013-07-517060
 145. Schmal C, Herzog ED, Herzog H. Measuring Relative Coupling Strength in Circadian Systems. *J Biol Rhythms.* 2018;33 (1):84-98. doi:10.1177/0748730417740467
 146. Schwartz MD, Congdon S, de la Iglesia HO. Phase misalignment between suprachiasmatic neuronal oscillators impairs photic behavioral phase shifts but not photic induction of gene expression. *J Neurosci.* 2010; 30 (39):13150-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1853-10.2010.
 147. Skene DJ, Skorniyakov E, Chowdhury NR, et al. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115 (30):7825-7830. doi:10.1073/pnas.1801183115
 148. Smolensky MH, Reinberg AE, Fischer FM. Working Time Society consensus statements: Circadian time structure impacts vulnerability to xenobiotics-relevance to industrial toxicology and nonstandard work schedules. *Ind Health.* 2019;57 (2):158-174. doi:10.2486/indhealth.SW-2
 149. Squire T, Buchanan G, Rangiah D, et al. Does chronomodulated radiotherapy improve pathological response in locally advanced rectal cancer? *Chronobiol Int.* 2017;34 (4):492-503. doi: 10.1080/07420528.2017.1301462. Epub 2017 Mar 29.
 150. Strogatz SH, Stewart I. Coupled oscillators and biological synchronization. *Sci Am.* 1993 Dec;269 (6):102-9.
 151. Sulli G, Rommel A, Wang X, et al. Pharmacological activation of REV-ERBs is lethal in cancer and oncogene-induced senescence. *Nature.* 2018;553 (7688):351-355. doi:10.1038/nature25170
 152. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 2018; 27 (6):1212-1221.e3. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.010
 153. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* 2017; 18 (3):164-179.
 154. Takahashi M, Haraguchi A, Tahara Y, et al. Positive association between physical activity and PER3 expression in older adults. *Sci Rep.* 2017; 7: 39771. doi:10.1038/srep39771
 155. Tokuda IT, Ono D, Honma S, Honma KI, Herzog H. Coherency of circadian rhythms in the SCN is governed by the interplay of two coupling factors. *PLoS Comput Biol.* 2018;14 (12): e1006607. Published 2018 Dec 10. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006607
 156. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017. 15; 173:94-106.
 157. Truitt JS, Rudling M, Persson L, et al. Circulating human hepcidin-25 concentrations display a diurnal rhythm, increase with prolonged fasting, and are reduced by growth hormone administration. *Clin Chem.* 2012 Aug;58 (8):1225-32. doi: 10.1373/clinchem.2012.186866. Epub 2012 Jun 7.
 158. Turco M, Biscontin A, Corrias M, et al. Diurnal preference, mood and the response to morning light in relation to polymorphisms in the human clock gene PER3. *Sci Rep.* 2017;7 (1):6967. Published 2017 Jul 31. doi:10.1038/s41598-017-06769-w
 159. Van Cauter E, Spiegel K: Circadian and sleep control of hormones. In Turek FW, Zee PC (eds): *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms.* New York: Marcel Dekker, 1999, p. 399,

160. van den Berg R, Noordam R, Kooijman S, et al. Familial longevity is characterized by high circadian rhythmicity of serum cholesterol in healthy elderly individuals. *Aging Cell*. 2017;16 (2):237-243. doi:10.1111/acer.12547
161. van der Veen DR, Gerkema MP. Unmasking ultradian rhythms in gene expression. *FASEB J*. 2017;31 (2):743-750. doi:10.1096/fj.201600872R
162. van der Vorst EPC, Peters LJF, Müller M, et al. G-Protein Coupled Receptor Targeting on Myeloid Cells in Atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2019; 10:531. Published 2019 May 22. doi:10.3389/fphar.2019.00531
163. Vargas I, Vgontzas AN, Abelson JL, et al. Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia. *Sleep Med Rev*. 2018; 41:234-243. doi: 10.1016/j.smrv.2018.03.003
164. Vieira Musse GN, Moreira T, Ayumi Kimura M, et al. Skipping breakfast concomitant with late-night dinner eating is associated with worse outcomes following ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Apr 17:2047487319839546. doi: 10.1177/2047487319839546. [Epub ahead of print]
165. Vlachou D., Bjarnason G. A., Giacchetti S., Lévi F., Rand D. A. TimeTeller: a New Tool for Precision Circadian Medicine and Cancer Prognosis. *bioRxiv*. 622050; doi: <https://doi.org/10.1101/622050>
166. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9 (5): e97500. Published 2014 May 21. doi: 10.1371/journal.pone.0097500
167. Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci*. 2010;277 (1688):1627-1633. doi:10.1098/rspb.2009.2148
168. Walters JF, Hampton SM, Ferns GA, Skene DJ. Effect of menopause on melatonin and alertness rhythms investigated in constant routine conditions. *Chronobiology international*. 2005; 22:859-872.
169. Ward EM, Germolec D, Kogevinas M, et al. Carcinogenicity of night shift work. *Lancet Oncol*. 2019 Jul 4. pii: S1470-2045 (19) 30455-3. doi: 10.1016/S1470-2045 (19) 30455-3.
170. Weljie AM, Meerlo P, Goel N, et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112 (8):2569-2574.
171. Weinert D., Gubin D. The Circadian Body Temperature Rhythm – Origin and Implications for Health and Wellbeing. *Tyumen Medical Journal*. 2018. 20 (2):6-14. (Weinert D., Gubin D.G. The Circadian Body Temperature Rhythm – Origin and Implications for Health and Wellbeing. *Тюменский медицинский журнал*. 2018. Т. 20. № 2. С. 6-14.
172. Winczyk K, Pawlikowski M. Time of day-dependent effects of thyroliberin and thyrotropin on thymocyte proliferation in rats. *Neuroimmunomodulation*. 2000. 7: 89-91. doi:10.1159/000026425.
173. Winter C., Silvestre-Roig C., Ortega-Gomez A., et al. Chrono-pharmacological Targeting of the CCL2-CCR2 Axis Ameliorates Atherosclerosis. *Cell Metab*. 2018 Jul 3;28 (1):175-182.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.002.
174. Wittenbrink N, Ananthasubramaniam B, Münch M, et al. High-accuracy determination of internal circadian time from a single blood sample. *J Clin Invest*. 2018;128 (9):3826-3839. doi:10.1172/JCI120874
175. Woelders T, Beersma D., Gordijn M., et al. Daily Light Exposure Patterns Reveal Phase and Period of the Human Circadian Clock. *J. Biol. Rhythms*. 2017; 32 (3):274-286.
176. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100 (12):4612-4620.
177. Wu L, Reddy AB. Rethinking the clockwork: redox cycles and non-transcriptional control of circadian rhythms. *Biochem Soc Trans*. 2014; 42 (1):1-10. doi: 10.1042/BST20130169.
178. Wu YE, Enoki R, Oda Y, et al. Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115 (40): E9469–E9478. doi:10.1073/pnas.1804300115
179. Wu G, Ruben MD, Schmidt RE, et al. Population-level rhythms in human skin with implications for circadian medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115 (48):12313-12318. doi:10.1073/pnas.1809442115
180. Wyse CA, Selman C, Page MM, Coogan AN, Hazlerigg DG. Circadian desynchrony and metabolic dysfunction; did light pollution make us fat? *Med Hypotheses*. 2011 Dec;77 (6):1139-44. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.023.
181. Zavala E, Wedgwood KCA, Voliotis M, et al. Mathematical Modelling of Endocrine Systems. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30 (4):244-257. doi: 10.1016/j.tem.2019.01.008
182. Zhao J, Warman GR, Cheeseman JF. Clock gene expression and locomotor activity predict death in the last days of life in *Drosophila melanogaster*. *Sci Rep*. 2018;8 (1):11923. Published 2018 Aug 9. doi:10.1038/s41598-018-30323-x
183. Zhu B, Zhang Q, Pan Y, et al. A Cell-Autonomous Mammalian 12 hr Clock Coordinates Metabolic and Stress Rhythms. *Cell Metab*. 2017;25 (6):1305-1319.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.004
184. Zhu S, Ge J, Liu Z, et al. Circadian Rhythm Influences the Promoting Role of Pulsed Electromagnetic Fields on Sciatic Nerve Regeneration in Rats. *Front Neurol*. 2017 Mar 15; 8:101. doi: 10.3389/fneur.2017.00101. eCollection 2017.
185. Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, Reppert SM. Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron*. 1998; 20 (6):1103-10.
186. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до системного уровня. *Успехи физиол. наук*. 2004; 35 (2): 57-72.
187. Ветошкин А. С. Эффективность хронотерапии артериальной гипертензии с учетом клинко-патогенетических особенностей хроноструктуры артериального давления в условиях вахтового режима труда в Заполярье. Дисс... д. м. н., Томск, 2014, 316 с.
188. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И. и др. Возможности хронотерапии в восстановлении суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях вахты за Полярным кругом (Ямбург). *Справочник врача общей практики*. 2014; (3): 47-56.
189. Губин Г. Д., Чесноков А. А. Биоритм как диагностический тест нормы и патологии. *Лабораторное дело*. 1976. № 7. С. 432.
190. Губин Г. Д., Герловин Е. Ш. Суточные ритмы биологических процессов и их адаптивное значение в онто- и филогенезе позвоночных. Новосибирск: Наука, 1980. 276 с.

191. Губин Г.Д., Вайнерт Д. Биоритмы и возраст. Успехи физиол. наук. 1991. Т. 22. С. 77-96.
192. Губин Г.Д., Губин Д.Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Фундаментальные исследования. 2004; 1:50.
193. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления. Вестник аритмологии. 2000. 16: 84-94.
194. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 4. С. 65-87.
195. Губин Д.Г. Околонедельные (циркасептанные) ритмы в физиологии (обзор). Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-8. – С. 1268-1272;
196. Губин Д.Г., Ветошкин А.С., Болотнова Т.В. и др. Взаимосвязь суточного профиля, вариабельности и структуры циркадианных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений с хронотипом у вахтовиков Арктики. Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16. № 2-1 (82). С. 108-113.
197. Губин Д.Г. Околонедельные (циркасептанные) ритмы в физиологии (обзор). Успехи современного естествознания. 2015. № 1-8. С. 1268-1272.
198. Губин Д.Г., Вайнерт Д. Динамика временной организации в процессе старения: I. Центральные и периферические механизмы. Успехи геронтологии. 2015; Т. 28 N 2. С.257-268.
199. Губин Д.Г., Вайнерт Д. Динамика временной организации в процессе старения: 2. Системные механизмы и способы коррекции возрастного десинхроноза. Успехи геронтологии 2015; Т. 28 N 3. С.423-434.
200. Губин Д.Г., Вайнерт Д., Соловьева С.В. и др. Эндогенный суточный ритм артериального давления в норме. Как он выглядит и его отличия от результатов амбулаторного мониторинга. Тюменский медицинский журнал. 2018. Т. 20. № 1. С. 3-6.
201. Губин Д.Г., Вайнерт Д., Соловьева С.В., Дуров А.М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления // Медицинский алфавит. 2018. № 3, том № 1. Артериальная гипертензия. С. 20-23.
202. Губин Д.Г., Малишевская Т.В., Вайнерт Д., и др. Особенности циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей первичной открытоугольной форме глаукомы. Тюменский медицинский журнал. 2018. Т. 20, № 3: 3-9.
203. Шипицина Н.В., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С. и др. Эффективность годовой хронотерапии ингибитором АПФ (лизиноприл) у больных артериальной гипертензией условиях заполярной вахты. Уральский медицинский журнал. 2014; 3: С. 89-94.
204. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Пошинов Ф.А. и др. Влияние хронотерапии на клиническое течение и образ жизни больных артериальной гипертензией в условиях заполярной вахты Уральский медицинский журнал. 2013; 106 (3): 41-48.
205. Шуркевич Н.П., Шипицина Н.В., Ветошкин А.С. и др. Преимущества хронотерапии антагонистом кальция и бета-адреноблокатором у больных артериальной гипертензией в условиях вахтового труда в заполярье. Уральский медицинский журнал. 2015; 1 (124): 57-63.
206. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г. и др. Преимущества персонализированного подхода к хронотерапии артериальной гипертензии у вахтовиков Ямала. Артериальная гипертензия. 2016; (22) 1: 6-14.

Сведения об авторе

Губин Денис, ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень; Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск, Россия.

Адрес для переписки: e-mail: dgubin@mail.ru

Gubin D. G.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

CHRONODIAGNOSTICS AND CHRONOTHERAPY – FRONTIERS FOR PERSONALIZED CLINICAL MEDICINE

Ignoring the timing in the diagnosis and treatment of diseases becomes an anachronism. Expression of majority of omnipresent genes follow circadian rhythm. Consequently, the existence of a pronounced 24-hour variability of clinically most valuable parameters means just one thing – ignorance or misunderstanding circadian variability will inevitably lead to incorrect interpretation of the results and a high frequency of diagnostic errors. In addition, the variability of physiological functions changes with the development and progression of pathology, losing its order. Amplitude-phase parameters of the circadian rhythm are of special interest for the development of chronodiagnostic methods.

On the other hand, the time of prescribing a drug or other therapeutic or preventive action can critically affect its result. Decisive conditions for the breakthrough and translation of fundamental knowledge of chronobiology into practical healthcare (chronomedicine) are: 1). Development of universal criteria for the methodology of sampling, analysis and interpretation of the results of dynamic observations and 2). Development of a simple but accurate method for estimating endogenous circadian rhythm phase. The paper presents a comparative analysis of methods for assessing the phase of circadian rhythm and considers the prospects for the implementation of personalized chronodiagnosics and chronotherapy.

Keywords: circadian rhythm, circadian, biological clock, diagnosis, therapy, personalized medicine, chronotype, phase, amplitude, circadian phenotype, synchronization, circadian disruption.

¹Рагозин О. Н., ¹Шаламова Е. Ю., ²Татаринцев П. Б., ³Петров И. М.

¹ БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск

² ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет», г. Ханты-Мансийск

³ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФОТОПЕРИОДИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ХРОНОТИПА

Цель. Разработка и оценка индекса фотопериодической устойчивости хронотипа человека в условиях северного региона.

Результаты. Предложена модель оценки сезонной динамики биоритмического стереотипа. В летний сезон выявляется смещение максимальных суммарных баллов в сторону снижения, минимальных – в сторону увеличения. При этом промежуточные значения не флюктуируют.

Заключение. Результаты исследования позволяют рекомендовать определение индекса фотопериодической устойчивости хронотипа для оценки физиологических флюктуаций индивидуальных хронотипологических свойств.

Ключевые слова: фотопериод, хронотип, устойчивость.

Актуальность. Впервые об индивидуальных различиях, связанных с суточным ритмом, упоминается в работах Э. Крепелина [8], А. Эрн [15], Э. Михельсона [13], где предпринимаются попытки объективизировать разделение людей на утренний, промежуточный и вечерний типы. В 1900 г. М. О'Ши [14] и Н. Марш [11] в психологических опросниках использовали вопросы об утренних и вечерних предпочтениях в образе жизни, включая субъективную оценку сна [7, 10, 24]. Термины «сова» и «жаворонок» впервые введены Г. Лампертом [9], а опросник по определению индивидуального суточного ритма – О. Оквистом [17]. На основании исследований О. Оквиста, учеными Д. Хорном и О. Остбергом в 1976 г. был создан опросник, который до сих пор остается одним из основных инструментов хронотипологического анкетирования [18]. Достаточной популярностью пользуется также Мюнхенский опросник [23], где главные вопросы нацелены на конкретные часы суточной шкалы, на которые приходится время начала или окончания сна в рабочие и свободные дни.

Существуют опросники многомерной оценки хронобиологических различий [6], где при анализе используются термины «жесткость-эластичность» и «вялость-энергичность». Х. Огинска составила анкету, включавшую шкалу, названную «отчетливость суточного ритма активации» [16]. Группой исследователей [22] создан опросник, одна из трех шкал которого нацелена на измерение амплитуды/стабильности суточного ритма. Нельзя не отметить многолетнюю работу российского исследователя Путилова А. А. по составлению и валидации хронобиологических опросников [19-21]. В настоящее время некоторые исследователи используют подходы моношкального оценивания утренне-вечернего предпочтения и/или характеристик цикла сон-бодрствование, другие предпочитают многошкальное оценивание либо выделяют и используют так называемый, бимодаль-

ный хронотип, для которого характерно одновременное присутствие признаков экстремально утреннего и экстремально вечернего типов без доминирования какого-либо из них [1, 4, 12].

В нашем исследовании предлагается оценивать флюктуации индивидуальных хронотипологических свойств в зависимости от сезонных изменений фотопериода, а значит **целью исследования** является вычисление и оценка фотопериодической устойчивости хронотипа в условиях северного региона.

Объекты и методы исследования. Проверка гипотезы и оценка фотопериодической устойчивости хронотипа осуществлена на выборке студентов медицинского вуза северного региона (г. Ханты-Мансийск) в количестве 250 человек, из них мужчин – 77, женщин – 173.

Для субъективной оценки биоритмологического стереотипа использовался тест Хорн-Остберга (1976) [18], где испытуемому предлагается ответить на 19 вопросов утренне-дневных различий в двух вариантах, а именно: зимние и летние предпочтения психологических, физиологических и поведенческих компонентов хронотипа. В связи с географическим расположением города Ханты-Мансийска на 61о северной широты, в течение года наблюдаются выраженные изменения фотопериода, когда продолжительность светового дня 22 декабря достигает 5 часов 32 минуты, а во время «белых» ночей (лето) – 19 часов 17 минут.

Математические методы исследования.

Имеющиеся результаты опроса в виде двух сумм баллов ΣW и ΣS могут рассматриваться как следствие действия некоторых латентных факторов. В таком случае стандартные методы исследования зависимостей здесь не применимы, поскольку невозможно установить, какая из величин зависимая, а какая независимая. Корректным способом изучения данных служит метод главных компонент (МГК) [3], который позволяет собрать вариацию, распределенную между переменными, и сопоставить ее с действием латентных

факторов, тем самым определяя их. Однако важную деталь зависимости, такую, как угол поворота построенной новой системы координат, затруднительно исследовать на предмет его статистической значимости в рамках МГК. Поэтому детальный анализ проведен на основе уравнения линейной регрессии [2], при этом нас интересовала лишь статистическая значимость, но не содержательная интерпретация полученных коэффициентов. Оценка доверительных границ индекса фотопериодической устойчивости проведена путем рандомизации [5] ответов теста при фиксированном количестве пар вопросов с различающимися ответами.

Результаты и их обсуждение. Были подсчитаны суммарные баллы зимних и летних утренне-вечерних предпочтений. При летней оценке хронотипа общегрупповой балл значимо меньше ($p < 0,025$), что свидетельствует о нарастании вечерних предпочтений. При построении регрессионной модели между зимними и летними предпочтениями определен поправочный коэффициент зима-лето ($y = 0,86x$, где y – летние значения; x – зимние).

Для индивидуальной фотопериодической устойчивости хронотипа (Photoperiodic Stability of the Chronotype, PSC) предлагается формула:

$$PSC = \frac{(\Sigma|S_i - W_i|) - (\Sigma W_i - \Sigma S_i)}{2}, \text{ где:}$$

ΣW_i – сумма баллов при ответах на 19 вопросов опросника Хорн-Остберга на утренне-вечерние предпочтения в зимний период;

ΣS_i – сумма баллов при ответах на 19 вопросов опросника Хорн-Остберга на утренне-вечерние предпочтения в летний период;

d_i – разности баллов летом и зимой по i вопроса;

$\Sigma|d_i|$ – сумма абсолютных разностей летом и зимой по всем вопросам.

В таблице 1 приведена схема расчетов компонентов формулы, где в качестве составных частей используются суммы ответов на вопросы утренне-вечернего предпочтения в периоды крайних изменений фотопериода (зима-лето).

Таблица 1

Показатели формулы фотопериодической устойчивости хронотипа (PSC)

№	W	S	d	d
1	w_1	s_1	$d_1 = s_1 - w_1$	$ d_1 $
2	w_2	s_2	$d_2 = s_2 - w_2$	$ d_2 $
..	..	..		...
..	..	..		...
19	w_{19}	s_{19}	$d_{19} = s_{19} - w_{19}$	$ d_{19} $
Σ	Σw_i	Σs_i	$d_i = s_i - w_i$	$\Sigma d_i $

Для получения референсных значений применено статистическое моделирование (априори выдвинуто предположение об осмысленном выборе варианта ответа на вопрос). Проблема выбора подходящей модели решена за счет рассмотрения 20 различных случаев, различающихся числом различных пар ответов на вопросы (табл. 2).

Таблица 2

Варианты случаев числа пар ответов на вопросы утренне-вечерних предпочтений по тесту Хорн-Остберга

Число вопросов	Доверительный интервал (90%)	
	от	до
0	0	0
1	0	0
2	0	1
3	0	2
4	0	3
5	0	4
6	0	6
7	1	7
8	1	7
9	2	9
10	2	9
11	3	10
12	3	11
13	4	12
14	4	13
15	5	14
16	6	15
17	7	16
18	7	17
19	8	18

Соответственно, их может быть от 0 до 19 (20 случаев). Для каждого случая было проведено статистическое моделирование поведения индекса. Сделали предположение, что в соответствующем вопросе возможно n -ное количество сочетаний различных вариантов ответов на вопрос. Определены минимальная и максимальная доверительная граница от 5% до 95%, гарантия наибольшей встречаемости (вероятности) результата 90%. По результатам статистических испытаний для дальнейших исследований можно принять значения фотопериодической устойчивости хронотипа от 4 (5% вероятности) до 16 усл. ед. (95% вероятности) (рис. 1).

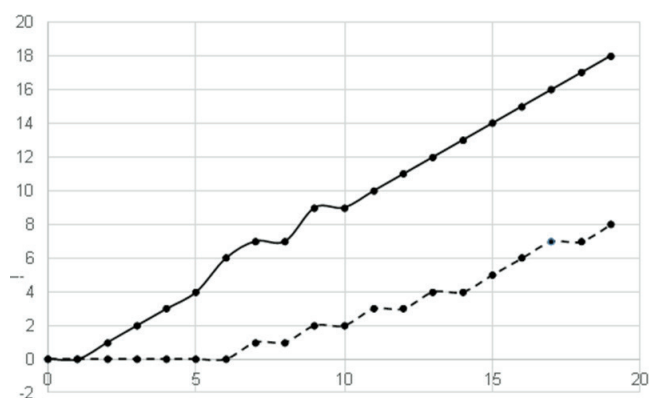


Рис. 1. Доверительные границы индекса фотопериодической устойчивости хронотипа при рандомизационном тестировании результатов.

Ось абсцисс – количество вопросов, ответы на которые между сезонами различаются; ось ординат – величина индекса.

--- нижняя граница;

— верхняя граница.

Проведена оценка вариации двух сумм баллов (зима/лето) методом главных компонент на основе матрицы ковариаций. Собственные числа в абсолютных единицах равны 110 и 13, что составляет 89% и 11% объяснённой вариации соответственно. Первая главная компонента, обладающая высокой долей объяснённой вариации – 89%, характеризует хронотип испытуемого. Высокие факторные нагрузки (0,94;0,95) первого фактора на обе исследуемые суммы дают нам основание сделать вывод о независимости хронотипа от сезона в исследуемой группе. Вторая главная компонента с 11% вариации определяет сезонные флуктуации. Исследование методом парной линейной регрессии позволяет выявить дополнительные детали имеющейся взаимосвязи между суммами баллов (рис. 2).

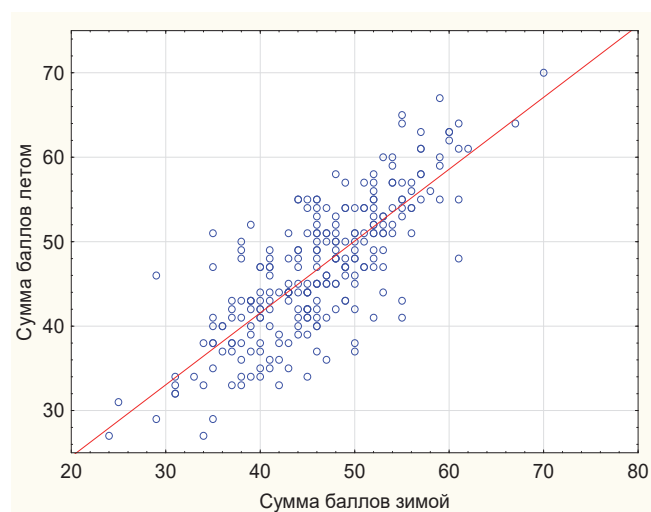


Рис. 2. Диаграмма рассеяния суммарных баллов и оценка линейной регрессии

При высоком уровне статистической значимости коэффициентов ($p < 0,001$), модель выявляет смещение летних суммарных баллов ярко выраженных хронотипов (вечернего и утреннего) в противоположные стороны от их собственных типов. То есть вечерний хронотип летом является примерно в среднем на 3 балла более утренним, а утренний хронотип смещается в среднем на 3 балла в сторону вечернего. При этом невыраженные (промежуточные) хронотипы таким смещением не обладают.

Заключение. В большинстве биоритмологических и психологических исследований производится разовая оценка хронотипа без учета продолжительности дневного и ночного компонентов фотопериода, характерного для данного сезона года, географической широты и долготы.

Так же не учитывается географическое место рождения и стаж адаптации обследуемого к новым экологическим условиям, в том числе и продолжительности фотопериода. Все эти переменные комплексно так или иначе влияют на психологические, физиологические и социально-поведенческие компоненты работоспособности человека.

Учитывая результаты нашего исследования, использование предложенной методики расчета индекса фотопериодической устойчивости хронотипа позволяет оценивать физиологические флуктуации индивидуальных хронотипологических свойств в условиях воздействия дестабилизирующих факторов природной и социальной среды.

Литература

1. Горохова С.Г., Атьков О.Ю., Сериков В.В., Мурасева Е.В., Пфаф В.Ф. Бимодальный хронотип у работающих с ночными сменами. Медицина труда и промышленная экология. 2018; (12):59-63. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-12-59-63>.
2. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS. Наука и здравоохранение. 2017. № 2. С. 5-33.
3. Микшина В.С., Павлов С.И. Снижение размерности пространства состояний пациента в кардиологии с применением факторного анализа методом главных компонент. Северный регион: наука, образование, культура. 2015. Т. 3. № 2 (32). С. 90-96.
4. Сурнина О.Е. Утренне-вечерние колебания работоспособности у лиц с разным хронотипом. Вестник Уральской академической науки. 2009. № 2. С. 161-162.
5. Шитиков В.К., Розенберг Г.С. Рандомизация и бутстреп: статистический анализ в биологии и экологии с использованием R. Тольятти, 2013. (Исправленная и дополненная интернет-версия от 15.11.2013)
6. Folkard S., Monk T.H. and Lobban M.C. Towards a predictive test of adjustment to shift work. Ergonomics. 1979.22: 79-91.
7. Kleitman N. Sleep and wakefulness. 1939. Chicago: University of Chicago Press.
8. Kraepelin E. Psychiatrie. EinLehrbuchfürStudierende und Ärzte. Siebente, vielfachumgearbeiteteAuflage. Leipzig. 1903: Barth Verlag. AllgemeinePsychiatrie.
9. Lampert H. Reaktionstypenlehre. Deutsche Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 1939. 6:745-750.
10. Léopold-Lévi M. Le lever matinalprécoce. Bulletinetmémoires de la Societé de Médecine de Paris. 1932. 117-21.
11. Marsh H.D. The diurnal course of efficiency. Contrib. Philosophy.Psychol.Univ. Columbia. 1906. 14 (3).
12. Martynhak B.J., Louzada F.M., Pedrazzoli M., Araujo J.F. Does the chronotype classification need to be updated? Preliminary findings. Chronobiol Int. 2010;27 (6):1329-34.
13. Michelson E.R. Untersuchungen über die Tiefe des Schlafes [Dissertation]. 1891. Dorpat (Tartu, Estonia): Schnakenburg'sBuchdruckerei.
14. O'Shea M.V. Aspects of mental economy. Bull UnivWisconsin. 1900. 2:33-198.
15. Oehrn A. ExperimentelleStudienzurIndividualpsychologie. [Dissertation]. 1889. Tartu: Dorpa.
16. OgińskaH. Can you feel the rhythm? A short questionnaire to describe two dimensions of chronotype. Pers.Ind. Differ. 2011. 50:1039-43.
17. ÖquistO. Kartläggningavindividualladygnsrytmer. Thesis at the Department of Psychology. 1970. University of Goteborg, Sweden.

18. Östberg O. Zur Typologie der circadianen Phasenlage: Ansätze zu einer praktischen Chronohygiene. In: Hildebrandt G., ed. Biologische Rhythmen und Arbeit. Wien-New York: Springer-Verlag, 1976. pp. 117-137.
19. Putilov A. A. A questionnaire for self-assessment of individual traits of sleep-wake cycle. Bull. Siberian Branch USSR Acad. Med. Sci. 1990. 1:22-25.
20. Putilov A. A. Introduction of the tetra-circumplex criterion for comparison of the actual and theoretical structures of the sleep-wake adaptability. Biol. Rhythm. Res. 2007. 38:654.
21. Putilov A. A. Three-dimensional structural representation of the sleep-wake adaptability. Chronobiol. Int. 2016. 33 (2):169-80.
22. Randler C., Díaz-Morales J.F., Rahafar A., Vollmer C. Morningness-Eveningness and amplitude-development and validation of an improved composite scale to measure circadian preference and stability (MESSi). Chronobiol. Int. 2016. 33:832-48.
23. Roenneberg T., Wirz-Justice A. and Mrosovsky N. Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. Journal of Biological Rhythms. 2003. 18:80-90.
24. Wuth O. Klinik und Therapie der Schlafstörungen [Clinic and therapy for sleep disorders]. Schweiz. Med. Wochenschr. 1931. 61:833-837.

Сведения об авторах

Рагозин О. Н., БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Шаламова Е. Ю., БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Татаринцев П. Б., ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет», г. Ханты-Мансийск.

Петров И. М., ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Адрес для переписки: e-mail: oragozin@mail.ru.

¹Ragozin O. N., ¹Shalamova E. Yu., ²Tatarintsev M. Yu., ³Petrov I. M.

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² Ugra State University, Khanty-Mansiysk, Russia

³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

PHOTOPERIODIC STABILITY OF CHRONOTYPE

Aim. Development and evaluation of the photoperiodic stability index of the human chronotype in the conditions of the northern region.

Results. A model for assessing the seasonal dynamics of the biorhythmic stereotype is proposed. In the summer season, the shift of the maximum total points towards a decrease, the minimum – towards an increase, is revealed. In this case, intermediate values do not fluctuate.

Conclusion. The results of the study allow us to recommend the determination of the index of photoperiodic stability of the chronotype for the assessment of physiological fluctuations of individual chronotypological properties.

Keywords: photoperiod, chronotype, resistance.

УДК 612.823

DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-1-44-49

Бонь Е. И., Зиматкин С. М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ПОСТНАТАЛЬНЫЙ МОРФОГЕНЕЗ ВНУТРЕННИХ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ НЕОКОРТЕКСА КРЫСЫ

В настоящей работе впервые представлены результаты комплексного количественного анализа динамики постнатального морфогенеза внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы. Происходит прогрессивный рост и дифференцировка перикарионов и нейритов внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы, становление структурных и метаболических характеристик их органелл, сопровождающихся нарастанием иммунореактивности молекулярных маркеров созревания этих нейронов.

Ключевые слова: морфогенез, нейроны, крысы, головной мозг.

Актуальность. Неокортекс, или новая кора, является в филогенетическом плане новейшей структурой коры больших полушарий головного мозга. Именно в неокортексе происходит сложный анализ и синтез поступившей в мозг информации, а также реализация условных рефлексов. Неокортекс является мате-

риальной основой когнитивных функций центральной нервной системы. Неокортекс крыс образован такими формациями, как лобная, теменная, височная и затылочная кора [2].

Нейроны внутреннего пирамидного слоя неокортекса, или, как еще их называют, большие пирами-

ды пятого слоя, – самые большие по размерам среди нервных клеток головного мозга. Большая часть эфферентных волокон (ассоциативных, комиссуральных и проекционных) образованы именно их аксонами, в то время как верхушечные дендриты больших пирамид простираются до молекулярного слоя неокортекса [2].

Постнатальный морфогенез нейронов неокортекса крысы изучался многочисленными исследователями. В их работах было описано снижение плотности расположения нейронов, увеличение их размеров и варибельности формы перикарионов, формирование глыбок хроматофильного вещества, колебания ядерно-цитоплазматического соотношения, дифференцировка ветвления отростков и образование шипикового аппарата [3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 13]. Однако, эти исследования преимущественно имели фрагментарный характер: не был задействован комплексный подход, не была отражена динамика количественных показателей, не выявлены четкие закономерности постнатального морфогенеза нейронов. В настоящей работе мы впервые представили результаты комплексного количественного анализа динамики постнатального морфогенеза внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы.

Методика эксперимента. Эксперименты выполнены на 156 беспородных белых крысах, родившихся от 75 самок крыс. Крыс содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами содержания лабораторных животных [6]. На выполнение данных исследований получено разрешение этического комитета Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1, 11.03.2014).

Так как морфофункциональные свойства неокортекса формируются поэтапно, то для изучения брались крысята на разных этапах онтогенеза: на 2-е, 5-е, 10-е, 20-е, 45-е и 90-е сутки. По достижении крысятами вышеобозначенных сроков, проводилась их декапитация. Фрагменты больших полушарий головного мозга, извлеченные из черепной коробки, фиксировали для дальнейшего гистологического, гистохимического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования. От потомства одной крысы-самки брали по 2 крысенка.

Гистологическое исследование. Участки коры головного мозга опускали в фиксатор Карнуа, затем проводили через спирты и просветляли в ксилолы и заливали в парафин. Срезы неокортекса производили на микротоме (Leica RM2125, Германия), а затем окрашивали по методу Ниссля (0,1% толуидином). Используя стереотаксический атлас, определяли местоположение участков неокортекса на срезах [11].

На парафиновых срезах измеряли толщину неокортекса, определяли число больших пирамидных нейронов, с помощью программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США) считали площадь, форм-фактор и фактор элонгации их перикарионов.

Электронно-микроскопическое исследование.

Участки для электронной микроскопии фиксировали 1% осмием на буфере Миллони (pH = 7,4). Для промывания материала брали смесь буфера Миллони (20 мл) и сахарозы (900 мг). Затем кусочки неокортекса проводили последовательно через спирты, смесь спирта и ацетона, ацетон, смесь смол и ацетона и заливали в смолу. На ультрамикротоме MT-7000 (RMC, США) готовили полутонкие срезы и ультратонкие срезы. Контрастировали препараты ацетатом урана и цитратом свинца [12].

Для изучения ультратонких срезов использовали электронный микроскоп JEM-1011 (JEOL, Япония) с камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия). Количественный анализ ультраструктуры нейронов выполняли, используя программу Image Warp (Bit Flow, США).

Гистохимическое исследование. Фиксированные в жидком азоте участки неокортекса резали на криостате Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Германия). На полученных препаратах исследовали активность ряда ферментов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), НАДН-дегидрогеназы (НАДН-ДГ), НАДФН-дегидрогеназы (НАДФН-ДГ), глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и кислой фосфатазы (КФ). Срезы окрашивали на выявление активности ферментов, проводили через 10% формалин, спирты и ксилолы. Заключение проводили в полистероловую смолу или глицерин-желатин. Оценка экспрессии ферментов проводилась путем подсчета в программе Image Warp оптической плотности осадка хромогена.

Иммуногистохимическое исследование. Фиксатором выступил цинк-формалин. На парафиновых срезах определяли экспрессию NeuN (нейрональный ядерный белок) и СФ (синаптофизин). Использовался набор для иммуногистохимического исследования фирмы Abcam (Великобритания), содержащий первичные кроличьи антитела. Детекцию проводили с помощью набора EXPOSE Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit фирмы Abcam. На парафиновых срезах определяли оптическую плотность осадка хромогена в перикарионах нейронов (для NeuN) и в отростках (для синаптофизина).

Статистическая обработка цифровых данных. Полученные в результате вышеописанных исследований данные изучались в лицензионной компьютерной программе Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Использовалась описательная статистика – критерий Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test) с применением поправки Бонферони. Данные представлялись как медиана (Me), нижний квартиль (LQ) и верхний квартиль (UQ) [1].

Результаты и их обсуждение.

Гистологическое исследование.

В постнатальном онтогенезе перикарионы больших пирамидных нейронов неокортекса существенно увеличиваются в размерах в установленном промежутке (с 2-х по 90-е сутки) – площадь их тел возросла

в четыре с половиной раза (рис. 1, 2). Но форма нейронов не претерпела изменений.

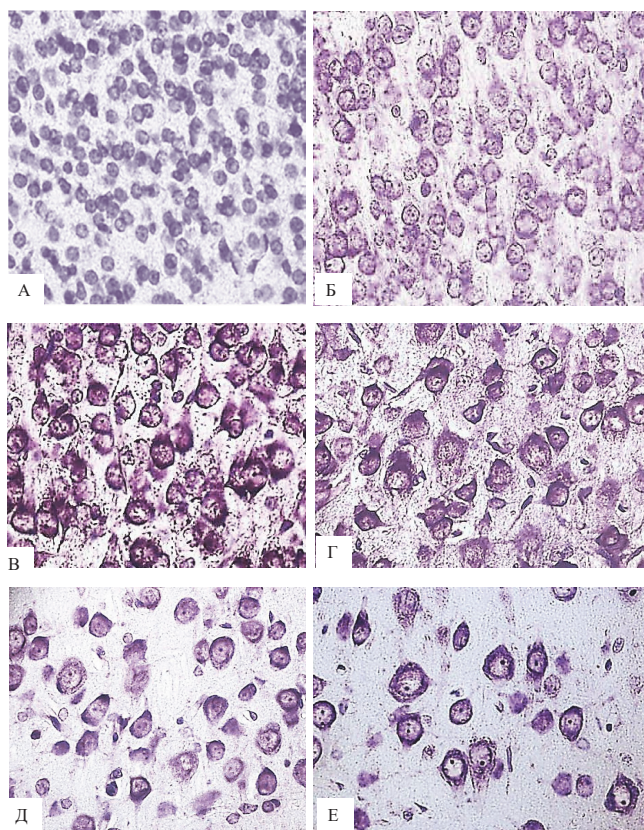


Рисунок 1. Большие пирамидные нейроны неокортекса крыс на 2-е (А), 5-е (Б), 10-е (В), 20-е (Г), 45-е (Д) и 90-е (Е) сутки после рождения. Окраска по Нисслю. Цифровая микрофотография. Ув. 400

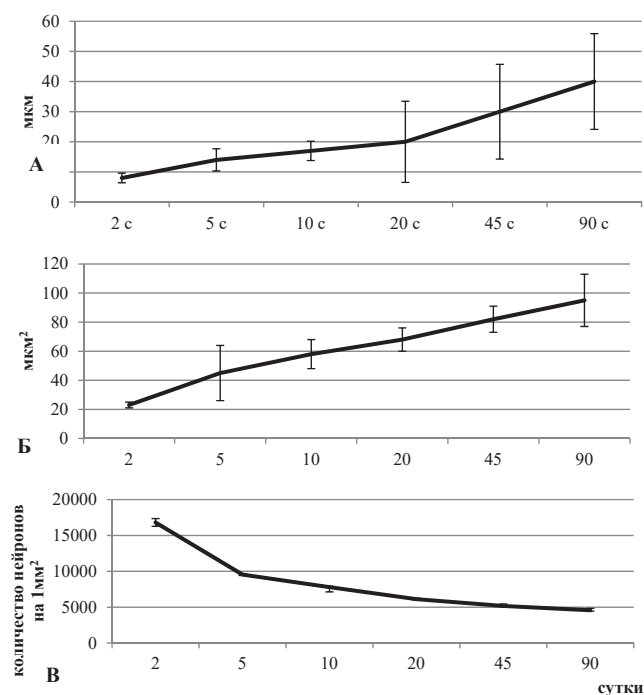


Рисунок 2. Изменения площади тел (А), расстояния между телами (Б), и плотности их расположения (В) больших пирамидных нейронов неокортекса крыс в постнатальном онтогенезе. Примечание: Me ± IQR

Промежутки между телами больших пирамид и плотность их расположения также возросли в четыре раза на 90-е сутки, по сравнению со 2-ми (рис. 1, 2) – это обусловлено развитием отростков нейронов (нейропиля) (рис. 1, 2).

Электронная микроскопия.

Форма, размеры и занимаемая в цитоплазме площадь органелл больших пирамидных нейронов в ходе постнатального онтогенеза претерпевают значительное изменение (рис. 3).

С 5-х по 45-е сутки постнатального онтогенеза число митохондрий на единицу площади цитоплазмы возрастает в два с половиной раза. Максимум их размеры достигают на 20-е сутки (в пять раз по сравнению с пятью), а на 45-е вновь снижаются в два раза ($p < 0,05$). Кроме того, на 20-е сутки митохондрии достигают и наибольшей протяженности. Число крист в митохондриях к 45-м суткам возрастает в семь раз, по сравнению с 5-ми (рис. 3, 4).

На ранних этапах постнатального онтогенеза (5-е сутки) не связанные с гранулярной эндоплазматической сетью (ГрЭС) рибосомы составляют 87,5% от общего их числа ($p < 0,05$) (рис. 3, 5). Впоследствии они связываются с ГрЭС и на 45-е сутки наблюдается преобладание связанных рибосом – 56% от общего их числа ($p < 0,05$). С 5-х по 45-е сутки длина каналов ГрЭС увеличивается в пять раз ($p < 0,05$).

Комплекс Гольджи на 5-е сутки не завершил еще своего формирования, его цистерны имеют вид вакуолей. В дальнейшем они уплотняются и занимают специфическую конфигурацию (рис. 3).

К 20-м суткам число лизосом в цитоплазме и их площадь достигают максимума – в четыре раза, по сравнению с 5-ми сутками. На 45-е сутки наступает снижение числа и размеров данных органелл (рис. 6).

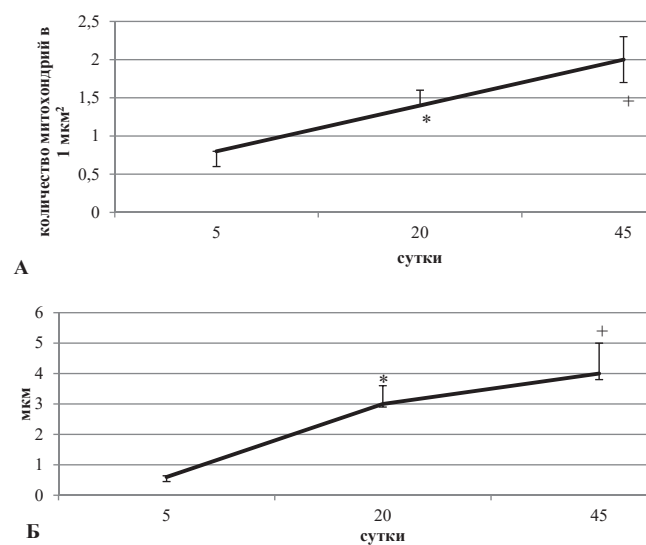


Рисунок 4. число митохондрий в цитоплазме нейронов неокортекса крыс, на площадь 1 $\mu\text{м}^2$ (А) и изменение общей длины крист на одну митохондрию на разных этапах постнатального развития, мкм (Б). Примечания: Me ± IQR; * – $p < 0,05$ по сравнению с 5-ми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками

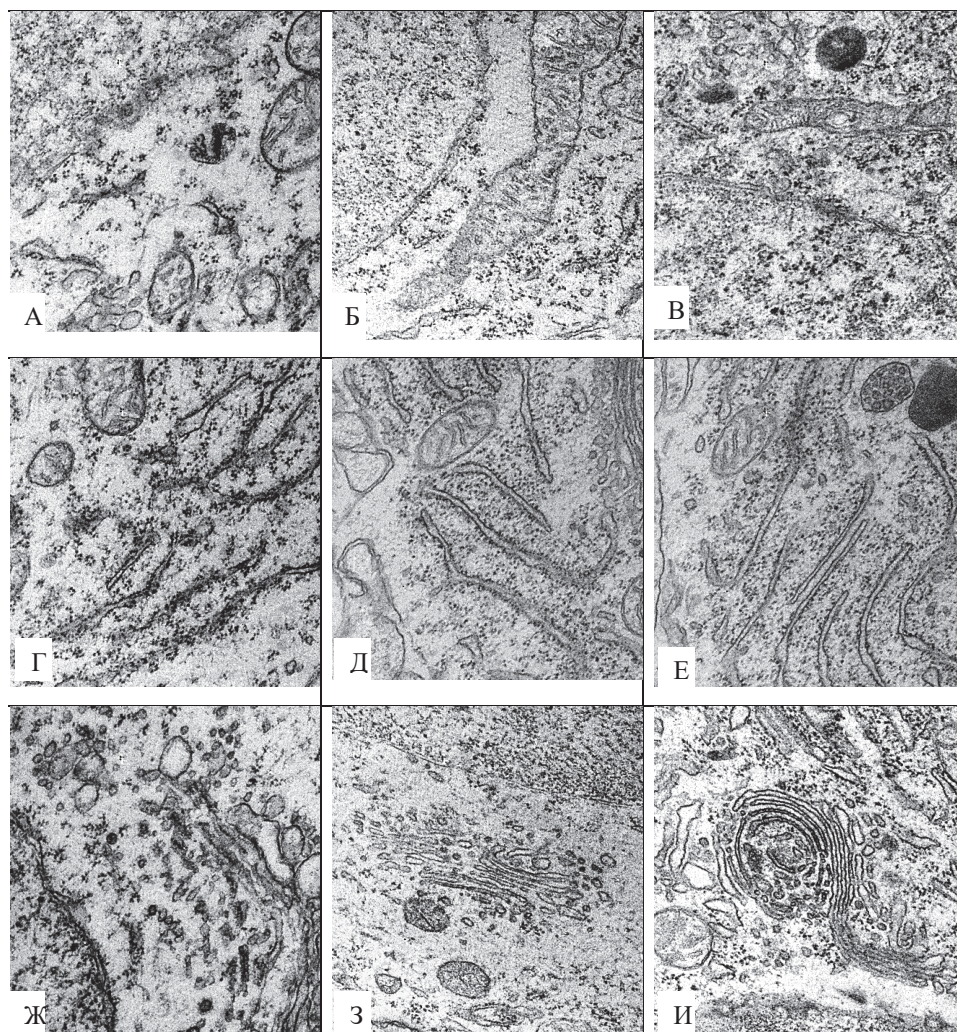


Рисунок 3. Органеллы больших пирамидных нейронов неокортекса крысы на разных этапах постнатального развития. А, Б, В – митохондрии, Г, Д, Е – ГрЭС, Ж, З, И – комплекс Гольджи. А, Г, Ж – 5-е сутки, Б, Д, З – 20-е сутки, В, Е, И – 45-е сутки. Увеличение: 50000. Электроннограммы

Гистохимическое исследование.

Активность ферментов СДГ, НАДН-ДГ, НАДФН-ДГ, Г-6-Ф-ДГ и КФ в цитоплазме больших пирамидных нейронов неокортекса неуклонно возрастает от 5-х до 45-х суток после рождения. При этом содержание ЛДГ и рибонуклеопротеинов (РНП) изменений не претерпевает (табл. 1).

Иммуногистохимическое исследование.

С 5-х по 20-е сутки иммунореактивность белка NeuN значительно увеличивается (табл. 2).

Возрастает и иммунореактивность СФ в нейрориле больших пирамид (рис. 7, табл. 3).

Заключение. Обнаруженное существенное возрастание размеров больших пирамидных нейронов в динамике постнатального развития соответствует известному росту нейронов, характерному для нейронов мозга всех типов в данный период онтогенеза [3,5,7]. Обнаруженное нами прогрессивное увеличение расстояния между

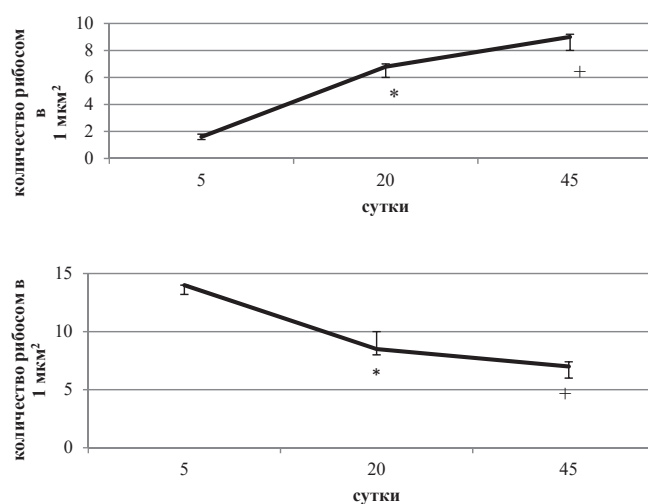


Рисунок 5. Число свободных (А) и связанных (Б) рибосом в цитоплазме нейронов неокортекса крыс на разных этапах постнатального развития, на площадь 1 мкм². Примечание: Ме ± IQR; * – $p < 0.05$, по сравнению с 5-ми сутками, + – $p < 0.05$ по сравнению с 20-ми сутками

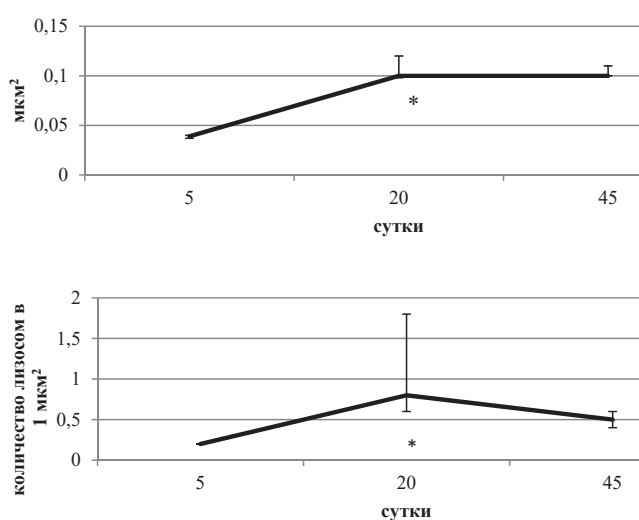


Рисунок 6. Число (А) и площадь (Б) лизосом в цитоплазме больших пирамидных нейронов на разных этапах постнатального развития. Примечания – Ме ± IQR; * – $p < 0.05$ по сравнению с 5-ми сутками

телами больших пирамид отражает прогрессивный рост нейропиля (дендритов внутренних пирамидных нейронов и афферентных аксонов других нейронов и синапсов между ними). Соответственно, в этот период постепенно уменьшается и плотность расположения больших пирамидных нейронов, как за счёт роста нейронов, так и в результате их раздвижения растущим нейропилем [3, 5, 7, 10].

Таблица 1

Активность ферментов в единицах оптической плотности в цитоплазме больших пирамидных нейронов неокортекса крыс (Me (LQ; U))

5 сутки	20 сутки	45 сутки
СДГ		
-	0.14 (0.12;0.16)	0.17 (0.16;0.174)
НАДНДГ		
0.156 (0.15;0.17)	0.2 (0.2;0.23) *	0.24 (0.23;0.26) *
НАДФДГ		
-	0.115 (0.11;0.116) *	0.13 (0.128;0.14) +
Г-6-Ф-ДГ		
-	0.19 (0.18; 0.22) *	0.244 (0.24;0.25) +
ЛДГ		
0.134 (0.13;0.14)	0.15 (0.14; 0.15)	0.14 (0.13;0.144)
КФ		
-	0.24 (0.22;0.28) *	0.23 (0.22;0.236) *
РНП		
0.2 (0.18; 0.22)	0.16 (0.13; 0.18)	0.19 (0.18; 0.2)

Примечание: активность фермента не определяется (ниже уровня чувствительности метода), * – $p < 0.05$ по сравнению с 5 сутками, + – $p < 0.05$ по сравнению с 20 сутками.

Таблица 2

Иммунореактивность NeuN в цитоплазме больших пирамидных нейронов неокортекса крыс, (Me (LQ; UQ)), в единицах оптической плотности

Сроки после рождения	Экспрессия NeuN
5-е сутки	0.16 (0.155; 0.165)
10-е сутки	0.18 (0.178; 0.182) *
20-е сутки	0.2 (0.19; 0.22) +

Примечание: * – $p < 0.05$ по сравнению с 5-ми сутками, + – $p < 0.05$ по сравнению с 10-ми сутками.

Таблица 3

Иммунореактивность СФ в нейропиле больших пирамидных нейронов неокортекса крыс, (Me (LQ; UQ)), в единицах оптической плотности

Сроки после рождения	Экспрессия СФ
5-е сутки	0.15 (0.14; 0.16)
10-е сутки	0.16 (0.15; 0.17)
20-е сутки	0.28 (0.27; 0.3) *
45-е сутки	0.32 (0.29; 0.34) *

Примечание: * – $p < 0.05$ по сравнению с 10-ми сутками, + – по сравнению с 20-ми сутками.

После рождения в цитоплазме больших пирамидных нейронов наблюдается значительное возрастание числа митохондрий, их элонгация. Число и длина их крист также увеличивается. При этом возрастает и активность СДГ и НАДН-ДГ – фермен-

тов, характеризующих функцию митохондрий (СДГ участвует в аэробном окислении углеводов в цикле Кребса, а НАДН-ДГ – в переносе электронов). Кроме того, НАДН-ДГ выполняет роль связующего звена между конечными продуктами распада углеводов и дыхательной цепью. Таким образом, происходит нарастание активности митохондрий и энергообеспечения нейронов.

Преобладание на 5-е сутки свободных рибосом говорит о том, что синтез белка в основном направлен на восполнение собственных потребностей интенсивно развивающихся клеток. Затем начинают преобладать связанные рибосомы – это говорит о переключении пептидного синтеза на экспорт, к нервным окончаниям. Связывание рибосом с ГрЭС происходит с помощью рибофорина. Данный процесс требует энергии и заметно, что увеличение количества числа связанных рибосом связано с развитием энергетического аппарата больших пирамидных нейронов.

Рост и развитие цистерн комплекса Гольджи соответствует и совершенствование синтетического и транспортного аппарата нейронов.

С 5-х по 20-е сутки существенно возрастает число и площадь лизосом. Эта закономерность была обнаружена ранее и для клеток Пуркинье мозжечка [5]. Активность КФ – маркерного фермента лизосом – возрастает также. Данные процессы свидетельствуют о развитии аппарата периваривания и защиты нейронов.

Полученные нами результаты не противоречат литературным данным об особенностях ультраструктуры пирамидных нейронов коры мозга крысы в возрастном аспекте [10,13].

Белок NeuN не определяется в нейробластах, а только в зрелых нейронах центральной нервной системы. Данный белок принимает участие в сплайсинге, его экспрессия определяется в перинуклеарной области и ядре нервной клетки [9]. Поэтому наблюдаемое в нашем исследовании с 5-х по 45-е сутки после рождения возрастание иммунореактивности NeuN в телах больших пирамидных нейронов неокортекса крыс является вполне ожидаемым и соответствующим структурному и метаболическому становлению этих нейронов.

Постепенное возрастание в постнатальном онтогенезе в нейропиле больших пирамидных нейронов неокортекса крысы иммунореактивности маркера синаптических пузырьков СФ очевидно связано с синаптогенезом, особенно в период с 10-х по 20-е сутки постнатального развития неокортекса крысы [3].

Таким образом, в постнатальном онтогенезе происходит прогрессивный рост и дифференцировка перикарионов и нейропиля внутренних пирамидных нейронов неокортекса крысы, становление структурных и метаболических характеристик их органелл, сопровождающихся нарастанием иммунореактивности молекулярных маркёров созревания этих нейронов.

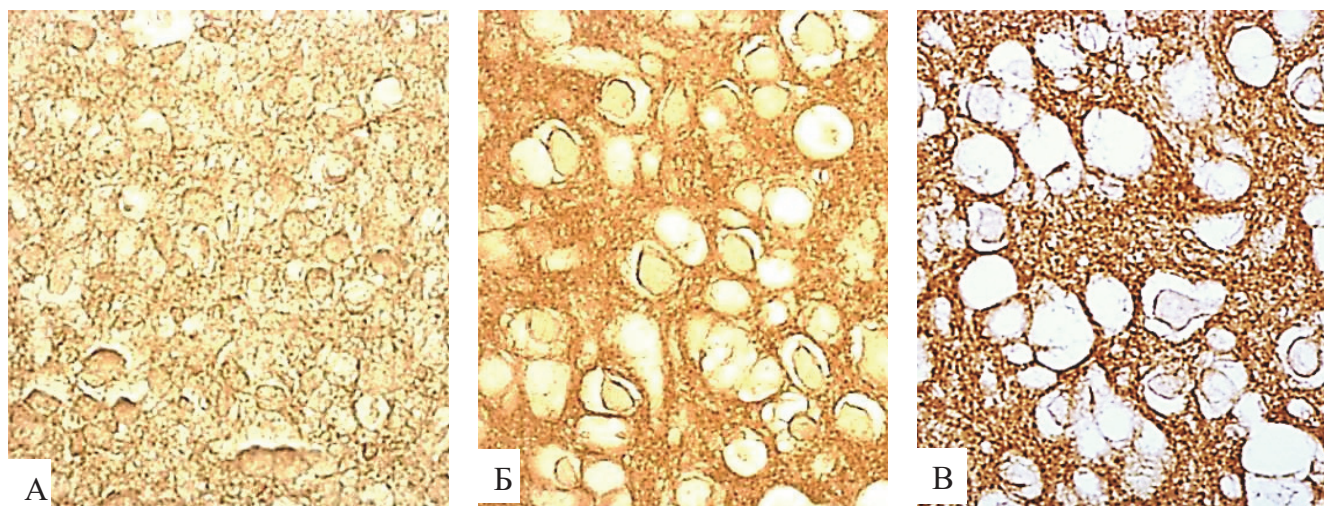


Рисунок 7. Иммунореактивность СФ в нейропиле больших пирамидных нейронов неокортекса крыс на 5-е (А), 20-е (Б) и 45-е (В) сутки после рождения. Цифровая микрофотография. Ув. 400

Литература

1. Батин Н. В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.- метод. пособие.- Минск: Ин-т подгот. науч. кадров НАН Беларуси, 2008.- 160 с.
2. Бонь Е. И., Зиматкин С. М. Микроскопическая организация изокортекса крысы // Новости медико-биологических наук. 2017. № 4. С. 80-88.
3. Бонь Е. И., Зиматкин С. М. Онтогенез коры головного мозга крысы // Новости мед.- биол. наук.- 2014.- Т. 10, № 4.- С. 238-244.
4. Зиматкин С. М., Бонь Е. И. Органеллогенез больших пирамидных нейронов коры головного мозга // Морфология. 2017. № 2. С. 20-24.
5. Зиматкин С. М., Карнюшко О. А., Островская О. Б. Постнатальный морфогенез клеток Пуркинье мозжечка крысы // Морфология. 2017. № 4. С. 12-16.
6. Копаладзе Р. А. Биоэтика: Эксперименты на животных – история, состояние, перспективы: монография.- М.: Компания Спутник+, 2003.- 65 с.
7. Максимова Е. В. Онтогенез коры больших полушарий, Москва: Наука.- 1990.- 184 с.
8. Chen K., Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs // Nat. Rev. Genet. 2007. Vol. 8 (2). pp. 93-103.
9. Mullen R. J. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates // Development.- 1992.- Vol. 116 (1).- P. 201-211.
10. Parnavelas J. G. An ultrastructural study of the maturation of neuronal somata in the visual cortex of the rat / J. G. Parnavelas, A. R. Lieberman // Anat. Embriol.- 1979.- Vol. 157 (3).- P. 311-328.
11. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates.- 6th ed.- London: Acad. Press, 2007.- 448 p.
12. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // J. Cell Biol.- 1963.- Vol. 17.- P. 208-212.
13. Sato I., Konishi K., Mikami A. Developmental changes in enzyme activities and in morphology of rat cortex mitochondria // Okajimas Folia Anatomy Japan. 2000. 76. pp. 353-361.

Сведения об авторах

Бонь Елизавета Игоревна, к. биол. н., старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени Д. А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь.
Зиматкин Сергей Михайлович, д. биол. н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь.
Адрес для переписки: e-mail: e_bon@list.ru.

Bon E. I., Zimatkin S. M.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

POSTNATAL MORPHOGENESIS OF THE INTERNAL PYRAMIDAL NEURONS OF RAT NEOCORTEX

In present paper, we report for the first time the results of the complex quantitative analysis of the dynamics of post-natal ontogenesis of the internal neocortex pyramid neurons in the rat. There is a progressive growth and differentiation of the neuron's bodies and neuropil of the internal pyramidal neurons of the rat neocortex, the formation of the structural and metabolic characteristics of their organelles, accompanied by an increase in the immunoreactivity of molecular markers of maturation of these neurons.

Keywords: morphogenesis, neurons, rats, brain.

Зиматкин С. М., Заерко А. В., Федина Е. М., Островская О. Б., Конончик А. Э.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ МОЗГА КРЫСЫ

Гистаминергическая система головного мозга играет важную роль в регуляции многих функций, систем и реакций организма. У взрослых млекопитающих и человека тела гистаминергических нейронов расположены исключительно в гипоталамусе, преимущественно в его туберомамиллярной части, где образуют пять скоплений – ядер (Е1 – Е5). Цель исследования – оценка ультраструктурных изменений гистаминергических нейронов ядра Е2 гипоталамуса крысы в постнатальном онтогенезе. Электронно-микроскопически установлено, что в процессе постнатального развития гистаминергические нейроны укрупняются, в их цитоплазме увеличивается количество всех органелл клетки, в ядре уменьшается число ядрышек и количество субъединиц рибосом, собирающихся вблизи кариолеммы, контуры которой становятся более ровными, а в цитоплазме уменьшаются размеры ядрышкоподобных телец.

Ключевые слова: гистаминергические нейроны, ультраструктура, постнатальный онтогенез, гипоталамус.

Введение. Гистаминергические нейроны играют важную роль в регуляции многих функций, систем и реакций организма: нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем, кровотока мозга, температуры тела, сна и бодрствования, пищевого и питьевого поведения, памяти и обучения, а также в патогенезе многих заболеваний [2]. У взрослых млекопитающих и человека тела гистаминергических нейронов головного мозга расположены исключительно в гипоталамусе, преимущественно в его туберомамиллярной части, где образуют пять скоплений – ядер (Е1 – Е5) [10]. При этом ядро Е2 является самым крупным: составляет 40% от общего объема гистаминергических ядер и содержит 54% гистаминергических нейронов гипоталамуса [2]. В литературе описаны локализация, пространственная организация, а также ультрамикроскопическое строение гистаминергических нейронов гипоталамуса у взрослых животных [3, 5, 10, 11, 15, 17]. Однако исследований постнатального развития ультраструктуры гистаминергических нейронов мозга крысы не проводилось.

Цель исследования. Оценка ультраструктурных изменений гистаминергических нейронов ядра Е2 гипоталамуса крысы в постнатальном онтогенезе.

Материал и методы. Научная работа выполнена на 4 самках беспородных белых крыс с начальной массой 230 ± 20 г и их потомстве (12 крысят). Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики и требованиями нормативных документов по проведению медико-биологических исследований (Директива 2016/63/EU; ГОСТ 33044-2014). Получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 30.01.2018). Животные находились на стандартном рационе вивария. Декапитация крысят осуществлялась на 5-е, 20-е и 45-е сутки после рождения (для лучшей оценки динамики развития брали по одному крысенку из каждого помета на каждый срок, всего по 4 крысенка). После декапитации

быстро извлекали головной мозг, вырезали кусочек заднего гипоталамуса с гистаминергическими ядрами и помещали его в 1% осмиевый фиксатор на буфере Миллонига (рН=7,4) на 2 часа при температуре +4 °С. Далее образцы промывали в смеси буфера Миллонига (20 мл) и сахарозы (900 мг), обезживали в спиртах возрастающей концентрации, смеси спирта и ацетона и ацетоне, проводили через смеси смолы и ацетона и заключали в заливочную смолу (аралдит М + аралдит Н + дибутилфталат + ДМР-30). Полутонкие срезы (толщиной около 350 нм) изготавливали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica, Germany), окрашивали метиленовым синим для уточнения локализации изучаемой структуры – гистаминергического ядра Е2. Ультратонкие срезы (толщиной около 35 нм) собирали на опорные сеточки, контрастировали ацетатом урана [16] и цитратом свинца [14].

Полученные препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония), для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Germany) и программы iTEM (Version 5.0; Build 1224; Serial Number A3766900-7E852FAB).

Результаты исследования. Результаты электронно-микроскопического исследования показали, что гистаминергические нейроны гипоталамуса крысы на 5-е сутки постнатального онтогенеза имеют преимущественно овальную форму. При этом можно различить 2 типа нейронов: довольно крупные, отличающиеся большим числом внутриклеточных органелл, с ядром, смещенным на периферию клетки, и реже встречающиеся более мелкие клетки с тонким ободком цитоплазмы, содержащей небольшое количество органелл.

Ядра гистаминергических нейронов отличаются крупными размерами и неровным контуром. Они занимают большую часть площади клетки и располагаются преимущественно в центре, однако в некоторых нейронах ядра смещаются на периферию. Многие

ядра нейронов имеют неровный контур, с выпячиваниями или углублениями в форме слепо оканчивающихся каналов. Кариолема характеризуется обилием ядерных пор, наружная мембрана извилистая, на ней единично, либо группами расположены рибосомы, внутренняя мембрана с более ровным контуром. В перинуклеарном пространстве наблюдаются локальные расширения. Преобладает эухроматин, за счет чего ядра клеток выглядят светлыми. В ядрах гистаминергических нейронов 5-суточных животных встречается от 1-го до 3-х ядрышек (чаще 2), располагающихся эксцентрично (преимущественно по разным полюсам ядра). Ядрышки ретикулярного типа: имеют нуклеолонемное строение с хорошо развитыми преобладающим гранулярным компонентом

и плотным фибриллярным компонентом, окружающим фибриллярные центры. Между ядрышком и кариолеммой часто наблюдается четкое скопление субъединиц рибосом наподобие облака-тени (рис. 1А).

В цитоплазме гистаминергических нейронов 5-суточных крысят отмечается умеренное количество митохондрий, которые имеют округлую, овальную, продолговатую, изредка, неправильную форму и располагаются диффузно (рис. 1А, Б). Иногда наблюдается их деление. Отдельные митохондрии почти вплотную прилегают к ядерной оболочке, цистернам и каналам эндоплазматической сети (рис. 1Б) или друг к другу, иногда контактируя между собой. Кристы митохондрий не всегда хорошо выражены и располагаются неупорядоченно: как вдоль, так и поперек по отношению к длинной оси

органелл. Иногда они изгибаются и не имеют выраженной ориентации (рис. 1А, Б).

Гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС) в цитоплазме гистаминергических нейронов 5-суточных крысят состоит из многочисленных канальцев и цистерн, различных по длине и извилистых, чаще всего хаотично разбросанных по всей цитоплазме. Наружная поверхность цистерн несет рибосомы, которые располагаются неравномерно: в одних участках присутствуют в одиночку или группами, другие участки мембран свободны от рибосом. Помимо связанных рибосом в цитоплазме гистаминергических нейронов в большом количестве встречаются свободные рибосомы, лежащие как поодиночке, так и объединяющиеся в полисомы (в среднем по 6 штук), которые формируют розетки и спирали (рис. 1А, Б).

Комплекс Гольджи (КГ) в основном представлен микропузырьками, немногочисленными вакуолями

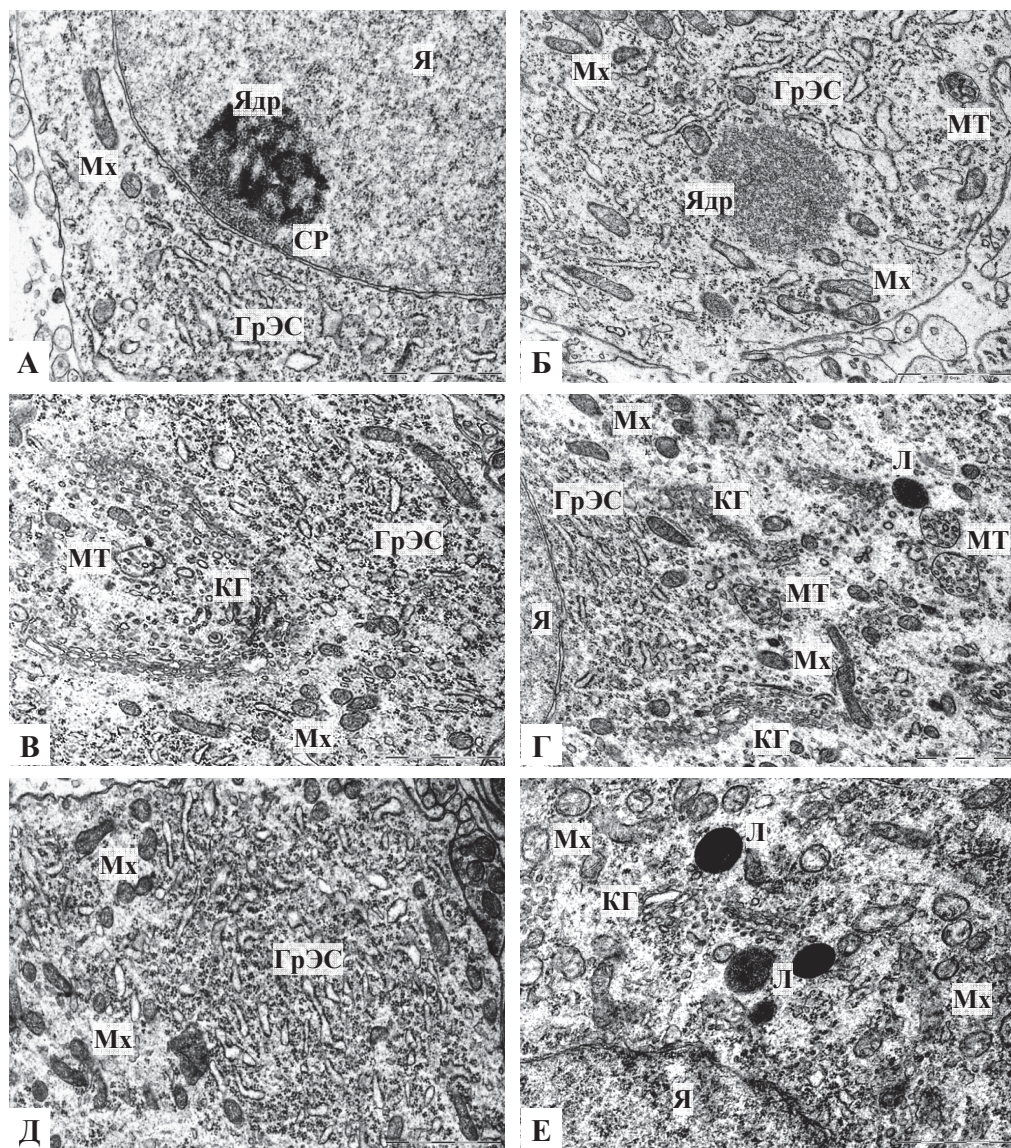


Рис. 1. Ультраструктурная организация гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса крысы. А – ядрышко, Б – ядрышкоподобное тельце, В – комплекс Гольджи, Г – мультивезикулярные тельца, Д – гранулярная эндоплазматическая сеть, Е – лизосомы, А, Б – 5-е сутки; В, Г – 20-е сутки; Д, Е – 45-е сутки постнатального развития. ГрЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть, КГ – комплекс Гольджи, Л – лизосомы, Мх – митохондрии, МТ – мультивезикулярные тельца, СР – субъединицы рибосом у кариолеммы, Я – ядро, Ядр – ядрышко, ЯПТ – ядрышкоподобное тельце. Масштабный отрезок равен 1 мкм. Ув. 30000. Электронограмма

и единичными цистернами. Он располагается в непосредственной близости от ядра.

Интересно отметить, что в цитоплазме гистаминергических нейронов в этот период встречаются единичные первичные лизосомы, которые представляют собой тельца разнообразной формы, мелких и средних размеров, заполненные гомогенным веществом равномерной плотности. Гораздо чаще, чем лизосомы, в нейронах встречаются мультивезикулярные тельца – образования, располагающиеся преимущественно на периферии клетки, окруженные мембраной и содержащие различное количество мелких пузырьков с разной осмиофильностью (рис. 1Б).

У 5-суточных крысят в цитоплазме нейронов ядра E2 гипоталамуса отмечено наличие образований округлой или овальной формы, не ограниченных мембраной, состоящих из гранулярного осмиофильного материала с участками просветления (рис. 1Б). В отдельных случаях заметна краевая фрагментация их гранулярного субстрата. Данную структуру окружает светлый ободок цитоплазмы, обедненный органеллами. Такие образования располагаются как в перикарионе, в различной степени удаленности от ядра, так и в отростках нейронов. Поскольку они напоминают ядрышки, их называют «ядрышкоподобными тельцами».

К 20-м суткам постнатального развития размеры гистаминергических нейронов увеличиваются более чем в 2 раза, при этом происходит значительное увеличение объема цитоплазмы и общего количества в ней органелл. Ядро располагается, как правило, на периферии нейрона и характеризуется более четкими и ровными контурами кариолеммы (глубокие складки, характерные для ядерной оболочки гистаминергических нейронов 5-суточных животных, встречаются лишь в единичных случаях). Количество ядерных пор остается высоким, в то же время локальные расширения перинуклеарного пространства становятся менее выраженными. В структуре ядра преобладает мелкозернистый хроматин (рис. 1Г), при этом ядра клеток выглядят светлее, чем на 5-е сутки. В ядрах встречается 1-2 ядрышка, располагающихся преимущественно эксцентрично, их структурная организация существенно не меняется. Скопления субъединиц рибосом между ядрышком и кариолеммой наблюдаются реже, чем у 5-суточных крысят.

К 20-м суткам с увеличением объема цитоплазмы происходит возрастание суммарного количества митохондрий, которые по внешнему виду и своей локализации существенно не отличаются от описанных на 5-е сутки (рис. 1В, Г). По-прежнему встречаются делящиеся органеллы. В цитоплазме гистаминергических нейронов на 20-е сутки постнатального развития более четко выражена ГрЭС (рис. 1В, Г), в ней увеличивается количество цистерн и канальцев, приобретающих более правильную параллельную ориентировку, большая часть наружной поверхности которых покрыта рибосомами, а межканальцевые участки

содержат множество свободных полирибосом. Происходит усложнение комплекса Гольджи, проявляющееся в увеличении количества цистерн и их протяженности. Однако встречается КГ, состоящий только из двух компонентов – многочисленных мелких пузырьков и более крупных вакуолей (рис. 1В, Г).

На 20-е сутки постнатального развития в цитоплазме гистаминергических нейронов увеличивается количество и размеры лизосом. Присутствуют как первичные лизосомы мелких и средних размеров, заполненные гомогенным веществом равномерной плотности, так и вторичные лизосомы средних и крупных размеров с гетерогенным содержимым. Зачастую данные органеллы располагаются в непосредственной близости от КГ. Также довольно часто в клетках встречаются мультивезикулярные тельца (рис. 1Г).

На 20-е сутки постнатального развития в цитоплазме гистаминергических нейронов выявляются ядрышкоподобные тельца, в которых сохраняется краевая фрагментация их гранулярного субстрата. Обедненный органеллами светлый ободок цитоплазмы, окружающий данные структуры, становится заметнее. Интересно, что размеры ядрышкоподобных телец с 5-х суток существенно не меняются, но они встречаются реже и занимают преимущественно периферическое положение.

В период с 20-х по 45-е сутки рост гистаминергических нейронов, обусловленный увеличением объема цитоплазмы и ядра, продолжается, но менее интенсивно, чем с 5-х по 20-е сутки, при этом их форма становится более вытянутой. Ядра нейронов 45-суточных животных располагаются ближе к центру перикарионов и характеризуется неровным контуром кариолеммы. Количество ядерных пор уменьшается, локальные расширения перинуклеарного пространства отмечаются реже, по-прежнему преобладает мелкозернистый хроматин (рис. 1Е), при этом ядро выглядит светлым, как и на 20-е сутки. Количество ядрышек уменьшается, и они располагаются в большинстве случаев эксцентрично. Структурная организация ядрышек существенно не меняется, но скопления субъединиц рибосом между ядрышком и кариолеммой практически не наблюдаются.

В цитоплазме гистаминергических нейронов на 45-е сутки выявляются разнообразные по форме, величине и электронной плотности митохондрии, которые по-прежнему контактируют с другими органеллами клетки и друг с другом (рис. 1Д, Е). Зачастую отмечаются местные скопления данных органелл рядом с ядром или ГрЭС (рис. 1Д). Делящиеся митохондрии наблюдаются чаще, чем на ранние сроки постнатального развития. К 45-м суткам ГрЭС сохраняет неупорядоченное расположение относительно коротких цистерн и канальцев, количество которых возрастает, при этом в промежутке между ними увеличивается число свободных рибосом (рис. 1Д). Комплекс Гольджи располагается исключительно в перинуклеарной области (рис. 1Е) и выявляется

в виде нескольких территориально разобщенных зон, которые могут отличаться друг от друга как числом и структурой цистерн, так и количеством и величиной пузырьков. Зачастую рядом с данной органеллой обнаруживаются первичные и вторичные лизосомы, количество и размеры которых возрастают (рис. 1Е), а также мультивезикулярные тельца. Ядрышкоподобные тельца становятся меньше по размеру, чем у 5-ти и 20-суточных крысят. Они по-прежнему располагаются на периферии клетки.

Обсуждение результатов. Анализ данных электронно-микроскопического исследования показал, что в раннем постнатальном онтогенезе наблюдается интенсивное развитие ультраструктур гистаминергических нейронов гипоталамуса. Так, преобладание эухроматина, наличие эксцентричного расположения ядра и ядрышек, инвагинаций ядерной оболочки, обилие ядерных пор и скоплений субъединиц рибосом между ядрышками и кариолеммой на 5-е и 20-е сутки постнатального онтогенеза свидетельствуют об активном функциональном состоянии ядерного аппарата. При этом к 45-м суткам постнатального развития отмечается более центрированное расположение ядра, уменьшение количества ядерных пор и локальных расширений перинуклеарного пространства, а также отсутствие зон выраженной конденсации субъединиц рибосом между ядрышком и кариолеммой, что отражает снижение интенсивности их транспорта из ядра в цитоплазму. Наблюдающийся контакт митохондрий с ядерной оболочкой, цистернами и каналами ГрЭС указывает на высокий уровень обменных процессов со значительными энергетическими затратами именно в этих зонах.

Процесс дифференцировки гистаминергических нейронов гипоталамуса в постнатальном онтогенезе сопровождается формированием КГ, ростом и более упорядоченным расположением его цистерн. Период активного функционирования КГ совпадает во времени с возрастанием количества лизосом в клетках (особенно с 20-х по 45-е сутки). В нейронах 5-суточных крысят обращает на себя внимание однородность популяции лизосом, большая часть которых заполнена гомогенным зернистым веществом равномерной плотности (первичные лизосомы, гидролазные пузырьки). В процессе взросления животных лизосомы становятся более гетерогенными (появляются вторичные лизосомы, фаголизосомы).

Интересной особенностью гистаминергических нейронов является наличие в их цитоплазме ядрышкоподобных телец на всех вышеописанных сроках развития. Подобные структуры обнаружены в секреторных нейронах и олигодендроцитах гипоталамуса на ранних этапах развития [1, 7, 8, 12], а также у нейронов передней амигдаллярной области гонадэктомизированных крыс [9]. Такие же структурные образования отмечены нами в цитоплазме гистаминергических нейронов взрослых животных после введения алкоголя [4]. Эти цитоплазматические тельца назы-

вают также «стрессорными гранулами» [6, 13]. Они возникают в клетках, в том числе и нейронах, в ответ на стресс и представляют собой скопления неполных инициаторных комплексов, содержащих связанную с белками иРНК и субъединицы рибосом. Накопление компонентов стрессовых гранул в локальных областях цитоплазмы способствуют микротрубочки цитоскелета. Появление данных структур трактуют как результат высокой потребности клетки в синтезе белка в цитоплазме, которая, вероятно, реализуется посредством ускоренной доставки субъединиц рибосом из ядра в цитоплазму и формированием новых центров их агрегации в нуждающихся отделах клетки [9]. Поскольку в гистаминергических нейронах взрослых интактных животных подобные образования не обнаружены [5, 11, 15, 17], мы предполагаем, что с возрастом ядрышкоподобные тельца исчезают, появляясь вновь лишь в случае крайней необходимости (например, после введения алкоголя [4]).

Выводы. В процессе постнатального развития гистаминергические нейроны укрупняются, в их ядрах уменьшается число ядрышек и количество субъединиц рибосом, скапливающихся между ядрышками и кариолеммой, которая становится менее складчатой, с меньшим числом пор, при этом в цитоплазме уменьшаются размеры ядрышкоподобных телец и увеличивается количество всех органелл.

Литература

1. Войткевич А. А., Дедов И. И. Ультраструктурные основы гипоталамической нейросекреции. М.: Медицина, 1972. – 240 с.
2. Зиматкин С. М. Гистаминергические нейроны мозга. Мн.: Новое знание, 2015. 319 с.
3. Зиматкин С. М., Кузнецова В. Б., Стрик О. Н. Пространственная организация и морфометрическая характеристика гистаминергических нейронов мозга крысы // Морфология. 2005. вып. 2. С. 27-30.
4. Зиматкин С. М., Федина Е. М., Кузнецова В. Б., Гистаминергические нейроны мозга крысы после острого воздействия алкоголя // Морфология. – 2012. – Т. 142, № 5. – С. 17-22.
5. Зиматкин С. М., Кузнецова В. Б., Кравчук Р. И. Электронно-микроскопическое исследование нейронов гистаминергического ядра Е 2 гипоталамуса крысы // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 5. – С. 46-49.
6. Иванов П. А., Надеждина Е. С. Стрессовые гранулы: РНП-содержащие цитоплазматические тельца, возникающие в ответ на стресс. Состав и механизмы формирования // Молекулярная биология. – 2006. – Т. 40, № 6. – С. 937-944.
7. Красновская И. А. Реакция некоторых нейросекреторных центров гипоталамуса крысы при охлаждении и введении тиролиберина // Проблемы эндокринологии. – 1984. – Т. 30, № 1. – С. 52-55.
8. Сенчик Ю. И. О ядрышкоподобных тельцах в цитоплазме нейросекреторных клеток гипоталамической области // Цитология. – 1967. – Т. 9, № 8. – С. 1013-1014.
9. Хисматуллина З. Р., Ахмадеев А. В., Шарафутдинова Л. А., Калимуллина Л. Б. Цитологические характери-

- стики нейронов передней амигдаллярной области и их реактивных изменений на фоне различных уровней половых стероидов // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 5. – С. 381-387.
10. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // Nat. Rev. Neurosci. 2003. Vol. 4. P. 121-130.
 11. Hayashi H, Takagi H, Takeda N, Kubota Y, Tohyama M, Watanabe T, Wada H. Fine structure of histaminergic neurons in the caudal magnocellular nucleus of the rat as demonstrated by immunocytochemistry using histidine decarboxylase as a marker // J. Comp. Neurol. – 1984. – Vol. 229. – P. 233-245.
 12. Kawabata I. Electron microscopy of the rat hypothalamic neurosecretory system. II. Nucleolus-like inclusion bodies in the cytoplasm of neurosecretory cells // Arch. Histol. Jpn. – 1965. – Vol. 26, № 2. – P. 101-113.
 13. Papanicolaou J., Fennessy M. R. The acute effect of ethanol on behaviour, body temperature, and brain histamine in mice // Psychopharmacology. (Berl.). – 1980. – Vol. 72. – P. 73-75.
 14. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // J. Cell Biol. – 1963. – Vol. 17. – P. 208-212.
 15. Tohyama M., Tamiya R., Inagaki N., Tagaki H. Morphology of histaminergic neurons with histidine decarboxylase as a marker, in Histaminergic Neurons: Morphology and Function. // T. Watanabe, H. Wada, Eds. New York: CRC Press. – 1991. – P. 107-126.
 16. Watson M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals // J. Biophys. Biochem. Cyt. – 1958. – Vol. 4. – P. 475-478.
 17. Wouterlood F. G., Sauren T. M., Steinbusch H. W. Histaminergic neurons in the rat brain: correlative immunocytochemistry, Golgi impregnation, and electron microscopy // J. Comp. Neurol. – 1986. – Vol. 252. – P. 227-244.

Сведения об авторах

Зиматкин Сергей Михайлович, д. биол. н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь.

Заерко Анастасия Викторовна, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь.

Федина Екатерина Михайловна, к. биол. н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь.

Островская Оксана Борисовна, к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь.

Конончик Анна Эдуардовна, студентка 2 курса, 19 ЛФ группы УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь.

Адрес для переписки: e-mail: e_bon@list.ru.

Zimatkin S. M., Zaerko A. V., Phedina K. M., Ostrovskaya O. B., Kononchik A. E.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

THE ULTRASTRUCTURE DEVELOPMENT OF RAT BRAIN HISTAMINERGIC NEURONS IN POSTNATAL ONTOGENESIS

The brain histaminergic system plays an important role in the regulation of many functions, systems and reactions of the body. In adult mammals and the human, histaminergic neurons are located exclusively in the hypothalamus, mainly in its tuberomammillary part, where they form five clusters – nuclei (E 1 – E 5). The aim of the study is to evaluate the ultrastructural changes in histaminergic neurons of the E2 nucleus of the rat hypothalamus in postnatal ontogenesis. Using electronic microscopy it was established that in the process of postnatal development histaminergic neurons become larger, the quantity of all cell organelles increases in their cytoplasm, the number of nucleoli goes down, the amount of ribosome subunits gathering near the karyolemma decrease, the contours of which become more straight, the size of the nucleolar-like bodies in cytoplasm reduces.

Keywords: histaminergic neurons, ultrastructure, postnatal ontogenesis, hypothalamus.

¹Колунин Е. Т., ^{1,2}Прокопьев Н. Я., ^{1,2}Дуров А. М., ^{2,3}Губин Д. Г.¹ ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень² ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень³ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, Томск, Россия

ДИНАМИКА ВОЗРАСТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЯ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПО Л.А. КОНЕВСКИХ У МАЛЬЧИКОВ ВТОРОГО ДЕТСТВА, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ГРЕКО-РИМСКОЙ БОРЬБОЙ

Цель. Изучить уровень адаптационного потенциала по Л. А. Коневских у мальчиков периода второго детства, занимающихся греко-римской борьбой в разное время суток в течение светового дня и течение недели.

Материал и методы. Проведен анализ уровня адаптационного потенциала (АП) рассчитанный по Л. А. Коневских с соавт. (Патент RU 2314019) у 22 мальчиков периода второго детства (8-12 лет) г. Тюмень регулярно занимающихся греко-римской борьбой. У мальчиков, добровольно согласившихся в течение дня в 8, 12, 16 и 20 часов на протяжении недели, в состоянии физиологического покоя определена частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и по формуле расчетным способом проведена оценка уровня АП.

Результаты. Использование методики Л. А. Коневских с соавт. у мальчиков показало, что ни у одного из них не было удовлетворительного уровня адаптации. По мере увеличения паспортного возраста мальчиков численные значения АП постепенно снижались и достигали значений напряжения механизмов адаптации. Обращает внимание, что у мальчиков 10, 11 и 12 лет в 8 часов утра и у мальчиков 11 и 12 лет в 20 часов ЧСС, как интегральный показатель центральной гемодинамики, был наименьшим, что дает основание полагать, что данное время может быть оптимально для тренировочного процесса.

Выводы. К существенным недостаткам расчетного способа относится то, что в качестве объективного критерия гемодинамики и, следовательно, АП, используется только один показатель, каким является ЧСС. Один показатель ЧСС не может служить критерием оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и энергопотенциала растущего детского организма. Важным недостатком указанного способа является отсутствие учета возрастных особенностей человека, существенно влияющих на уровень адаптации.

Ключевые слова: мальчики, возраст, 8-12 лет, адаптационный потенциал, греко-римская борьба, суточная динамика.

Актуальность. Теоретические и практические исследования, посвященные вопросам мотивации занятий греко-римской борьбой у лиц различного возраста [3, 8, 10], а также связанного с этим уровня адаптационного потенциала организма занимающихся, на протяжении многих лет являются предметом научных изысканий и дискуссий [1, 2, 4, 5, 6, 9]. В этой связи важно знать состояние здоровья детей и степень их адаптации к физическим нагрузкам, получаемым при регулярных занятиях греко-римской борьбой. Несмотря на масштабное представительство научных и практических работ по теории и практике греко-римской борьбы, недостаточно разработан вопрос хронобиологических показателей уровня АП по Л. А. Коневских с соавт. у мальчиков периода второго детства г. Тюмень, занимающихся греко-римской борьбой.

Цель: в течение светового дня и рабочей недели изучить уровень адаптационного потенциала по Л. А. Коневских у мальчиков периода второго детства, занимающихся греко-римской борьбой.

Материал и методы. На базе ДЮСШ № 3 им. В.Г. Хромина г. Тюмень проведено обследование 22 мальчиков периода второго детства (8-12 лет) занимающихся греко-римской борьбой (табл. 1).

Все мальчики являются жителями г. Тюмень, родители которых на протяжении трех поколений по-

стоянно проживали в городе. Согласно возрастной периодизации онтогенеза человека (Москва, 1965), второму детству соответствуют мальчики 8-12 лет. Продолжительность тренировки 1,5 часа 4-5 раз в неделю. Все мальчики, помимо занятий греко-римской борьбой, посещали занятия физической культурой в школе по месту учебы.

Таблица 1
Возраст мальчиков и продолжительность занятий греко-римской борьбой

Продолжительность занятий греко-римской борьбой	Возраст, лет				
	8	9	10	11	12
1 год	1	1	2		
2 года		2	2	1	3
3 года				4	6

АП был изучен нами по формуле (Коневских Лилия Алексеевна, Оранский Игорь Евгеньевич, Лихачева Елизавета Ильинична «Способ оценки адаптационного потенциала» – патент RU 2314019):

$$АП = 1,238 + 0,09 \cdot ЧСС,$$

где: АП – адаптационный потенциал (у.е.), ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин); 1,238 и 0,09 – коэффициенты уравнения.

Оценка: менее 7,2 у.е.– уровень адаптации удовлетворительный. АП от 7,21 до 8,24 у.е.– напряжение механизмов адаптации. АП от 8,25 до 9,85 у.е.– неудовлетворительная адаптация. АП более 9,86 у.е.– срыв механизмов адаптации.

В основе данного способа лежит определение частоты пульса на лучевой артерии за 1 минуту после 15 минут покоя с последующим определением адаптационного потенциала.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием современных электронных программ (STATISTIKA). Анализ материала проводился на основе математических расчетов с вычислением средней арифметической, ошибки средней арифметической. Оценка достоверности различий осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента [7].

Исследования соответствовали этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанной в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой ВМА. Соблюдены принципы добровольности, прав и свобод личности, гарантированных статьями 21 и 22 Конституции РФ.

Результаты и обсуждение.

Показатели ЧСС. Изучение ЧСС (табл. 2) у мальчиков 8 лет свидетельствовало о том, что в течение дня она меняется, но при этом не выходит за пределы нормативных физиологических значений. Более высокие цифровые показатели ЧСС имели место в 16 часов дня. Числовой разброс ЧСС в течение рабочего дня в абсолютных значениях составил от 79,6 до 87,4 уд/мин. Средние недельные значения ЧСС имели максимальные значения в 16 часов дня – 86,11 уд/мин (рис. 1).

Таблица 2

Хронобиологические показатели ЧСС (уд/мин) у мальчиков 8 лет в состоянии физиологического покоя в течение светового дня и недели ($M \pm m$)

День недели	Время обследования			
	8 часов	12 часов	16 часов	20 часов
Понедельник	80,4 ± 1,5	83,6 ± 1,8	86,3 ± 1,9	81,3 ± 1,7
Вторник	79,7 ± 1,4	81,8 ± 1,7	85,6 ± 1,8	79,1 ± 1,6
Среда	80,2 ± 1,6	82,5 ± 1,9	85,8 ± 1,8	80,4 ± 1,7
Четверг	81,5 ± 1,7	83,4 ± 1,8	87,2 ± 2,0	81,2 ± 1,7
Пятница	80,8 ± 1,6	82,3 ± 1,7	85,5 ± 1,8	80,2 ± 1,6
Суббота	79,6 ± 1,6	82,2 ± 1,7	87,4 ± 2,0	79,7 ± 1,7
Воскресенье	80,3 ± 1,4	81,7 ± 1,6	85,0 ± 1,8	79,5 ± 1,5
Средние значения	80,35	82,50	86,11	80,18

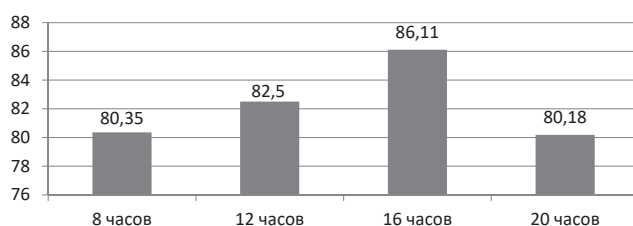


Рис. 1. Средние недельные значения ЧСС в различное время светового дня у мальчиков 8 лет

Отметим, что в сравнении с возрастом 8 лет у мальчиков 9 лет, как в течение светового дня, так и во все дни недели ЧСС стала реже. Так, в 8 часов утра, средне недельная ЧСС в абсолютных значениях стала реже на 1,1 уд/мин, в 12 часов дня – на 0,8 уд/мин, в 16 часов – на 1,8 уд/мин, в 20 часов – на 1,7 уд/мин (рис. 2).

Таблица 3

Хронобиологические показатели ЧСС (уд/мин) у мальчиков 9 лет в состоянии физиологического покоя в течение светового дня и недели ($M \pm m$)

День недели	Время обследования			
	8 часов	12 часов	16 часов	20 часов
Понедельник	78,8 ± 1,6	81,6 ± 1,8	84,3 ± 1,7	78,6 ± 1,5
Вторник	77,5 ± 1,5	80,8 ± 1,7	83,6 ± 1,8	77,3 ± 1,5
Среда	78,3 ± 1,7	80,5 ± 1,7	84,6 ± 1,8	78,5 ± 1,6
Четверг	79,5 ± 1,5	82,4 ± 1,8	84,3 ± 1,7	79,3 ± 1,6
Пятница	78,8 ± 1,6	82,3 ± 1,7	84,4 ± 1,8	78,6 ± 1,6
Суббота	78,6 ± 1,6	82,4 ± 1,8	84,5 ± 1,7	78,5 ± 1,6
Воскресенье	78,3 ± 1,7	81,6 ± 1,8	84,5 ± 1,8	78,4 ± 1,7
Средние значения	78,54	81,65	84,31	78,46

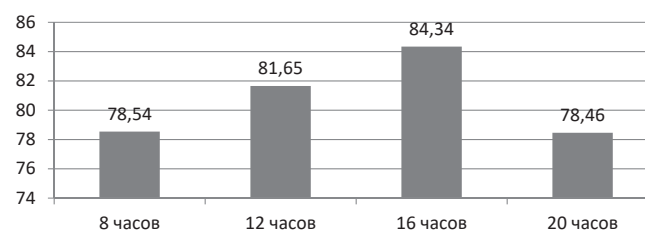


Рис. 2. Средние недельные значения ЧСС в различное время светового дня у мальчиков 9 лет

Таблица 4

Хронобиологические показатели ЧСС (уд/мин) у мальчиков 10 лет в состоянии физиологического покоя в течение светового дня и недели ($M \pm m$)

День недели	Время обследования			
	8 часов	12 часов	16 часов	20 часов
Понедельник	77,6 ± 1,6	80,7 ± 1,8	83,7 ± 1,7	77,4 ± 1,5
Вторник	77,4 ± 1,5	80,3 ± 1,7	83,4 ± 1,8	77,5 ± 1,5
Среда	78,2 ± 1,7	81,8 ± 1,7	84,0 ± 1,7	78,3 ± 1,6
Четверг	77,7 ± 1,5	80,4 ± 1,8	82,9 ± 1,7	77,3 ± 1,4
Пятница	77,5 ± 1,6	80,3 ± 1,7	82,8 ± 1,8	78,0 ± 1,5
Суббота	77,6 ± 1,6	80,8 ± 1,8	84,1 ± 1,6	77,5 ± 1,6
Воскресенье	77,3 ± 1,5	80,1 ± 1,7	83,2 ± 1,7	77,4 ± 1,5
Средние значения	77,41	80,62	83,44	77,62

В сравнении с возрастом 9 лет у мальчиков 10 лет в течение светового дня и во все дни недели ЧСС также имела тенденцию к урежению. Так, в 8 часов утра, средне недельная ЧСС в абсолютных значениях стала реже на 1,1 уд/мин, в 12 часов дня – на 1,0 уд/мин, в 16 часов – на 0,9 уд/мин, в 20 часов – на 0,8 уд/мин (рис. 3).

В сравнении с возрастом 10 лет у мальчиков 11 лет в течение светового дня и во все дни недели ЧСС также имела тенденцию к урежению. Так, в 8 часов утра, средне недельная ЧСС в абсолютных значениях стала реже на 1,1 уд/мин, в 12 часов дня – на 1,0 уд/мин, в 16 часов – на 0,9 уд/мин, в 20 часов – на 0,8 уд/мин (рис. 4).

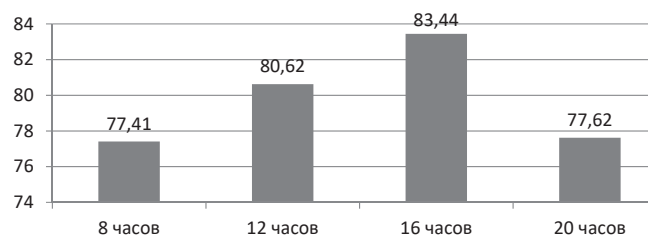


Рис. 3. Средние недельные значения ЧСС в различное время светового дня у мальчиков 10 лет

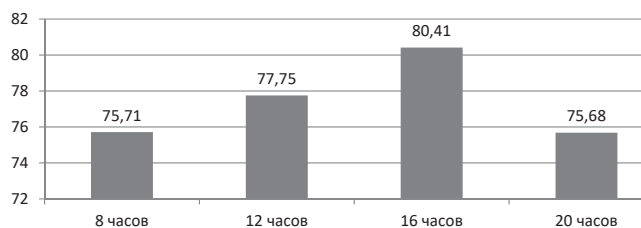


Рис. 5. Средние недельные значения ЧСС в различное время светового дня у мальчиков 12 лет

Таблица 5

Хронобиологические показатели ЧСС (уд/мин) у мальчиков 11 лет в состоянии физиологического покоя в течение светового дня и недели (М ± m)				
День недели	Время обследования			
	8 часов	12 часов	16 часов	20 часов
Понедельник	76,9 ± 1,7	78,6 ± 1,6	81,4 ± 1,6	76,7 ± 1,6
Вторник	76,2 ± 1,5	78,7 ± 1,7	81,6 ± 1,7	76,3 ± 1,4
Среда	76,8 ± 1,7	79,2 ± 1,8	81,2 ± 1,5	76,7 ± 1,7
Четверг	75,6 ± 1,8	77,5 ± 1,6	80,8 ± 1,7	76,9 ± 1,5
Пятница	75,9 ± 1,7	77,6 ± 1,6	80,5 ± 1,9	76,2 ± 1,6
Суббота	76,4 ± 1,6	78,3 ± 1,7	81,3 ± 1,5	77,0 ± 1,8
Воскресенье	76,6 ± 1,7	77,8 ± 1,6	80,8 ± 1,7	77,1 ± 1,7
Средние значения	76,47	78,24	81,08	76,70

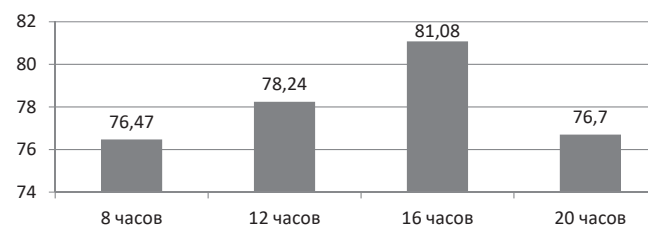


Рис. 4. Средние недельные значения ЧСС в различное время светового дня у мальчиков 11 лет

Таблица 6

Хронобиологические показатели ЧСС (уд/мин) у мальчиков 12 лет в состоянии физиологического покоя в течение светового дня и недели (М ± m)				
День недели	Время обследования			
	8 часов	12 часов	16 часов	20 часов
Понедельник	75,7 ± 1,7	77,6 ± 1,6	80,1 ± 1,4	75,4 ± 1,7
Вторник	76,0 ± 1,8	78,3 ± 1,8	81,0 ± 1,6	76,2 ± 1,6
Среда	75,8 ± 1,7	77,7 ± 1,8	80,3 ± 1,6	76,0 ± 1,7
Четверг	75,6 ± 1,8	77,4 ± 1,7	80,5 ± 1,5	75,7 ± 1,8
Пятница	75,9 ± 1,7	77,5 ± 1,6	79,7 ± 1,4	76,1 ± 1,6
Суббота	75,4 ± 1,6	78,0 ± 1,7	80,4 ± 1,5	75,0 ± 1,5
Воскресенье	75,6 ± 1,8	77,8 ± 1,8	80,9 ± 1,7	75,4 ± 1,7
Средние значения	75,71	77,75	80,41	75,68

За возрастной период с 11 до 12 лет в течение светового дня и во все дни недели ЧСС также уряжалась. В 8 часов утра средне недельная ЧСС в абсолютных значениях стала реже на 0,8 уд/мин, в 12 часов дня – на 0,7 уд/мин, в 16 часов – на 0,7 уд/мин, в 20 часов – на 1,0 уд/мин (рис. 5).

Зная показатель ЧСС, определяли возрастные значения АП мальчиков в 8, 12, 16 и 20 часов (табл. 7).

Таблица 7

Хронобиологические показатели АП мальчиков второго детства в течение светового дня

Возраст, лет	Время обследования			
	8 часов	12 часов	16 часов	20 часов
8	8,4695	8,6630	8,9879	8,4542
9	8,3066	8,5865	8,8259	8,2994
10	8,2049	8,4938	8,7476	8,2238
11	8,1203	8,2793	8,5352	8,1410
12	8,0519	8,2355	8,4749	8,0492

Таким образом, используя методику Л. А. Коневских с соавт. у мальчиков периода второго детства, систематически занимающихся греко-римской борьбой, можно заключить, что ни у одного из них не было удовлетворительного уровня адаптации. Обращает внимание, во-первых, то, что по мере увеличения паспортного возраста мальчиков численные значения АП постепенно снижались и достигали значений напряжение механизмов адаптации. Во-вторых, у мальчиков 10, 11 и 12 лет в 8 часов утра и у мальчиков 11 и 12 лет в 20 часов показатель ЧСС, как интегральный показатель центральной гемодинамики, был наименьшим, что дает основание полагать, что именно в это время следует проводить тренировочный процесс.

К существенным недостаткам используемого нами способа относится то, что в качестве объективного критерия гемодинамики и, следовательно, АП, используется только один показатель, каким является ЧСС. Мы полагаем, что один показатель не может служить критерием оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и энергопотенциала растущего детского организма. На наш взгляд весьма важным недостатком указанного способа является отсутствие учета возрастных особенностей человека, существенно влияющих на уровень адаптации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы принимали участие в разработке темы, дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была согласована и одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература

1. Агаджанян Н. А. Проблемы адаптации и учение о здоровье / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева – М.: Изд-во РУДН, 2006. – 284 с.
2. Адаптационный потенциал у спортсменов-единоборцев, проживающих за полярным кругом / Н. Я. Прокопьев, Ю. В. Завадский, Д. Г. Губин, А. М. Дуров, В. И. Назмутдинова // Стратегия развития спортивно-массовой работы со студентами: материалы международной научно-практической конференции. Тюмень, 2016. – С. 184-189.
3. Дмитриева С. В. Формирование мотивации к занятиям спортом у детей 7-9 лет (на примере греко-римской борьбы и настольного тенниса) / С. В. Дмитриева, Е. А. Симонова. // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. 2016. № 8 (138). С. 256-260.
4. Дугарова Д. В. Оценка адаптационного потенциала организма спортсменов на различных этапах спортивной тренировки / Д. В. Дугарова // Вестник Бурятского государственного университета, 2011. – № 13. – С. 159-162.
5. Жданов Д. Н. Уровень адаптационного потенциала слабослышащих борцов вольной и греко-римской борьбы, проживающих на территории ЯНАО, в годичном цикле тренировочного процесса / Д. Н. Жданов // Молодой ученый, 2015. – № 23 (103). – С. 1033-1035
6. Золотникова Г. П. Адаптационный потенциал организма лиц подросткового и первого зрелого возраста при спортивных нагрузках в современных экологических условиях. Монография. / Г. П. Золотникова, Н. Е. Захаров. – Брянск: Изд-во «Белобережье», 2018. – 156 с.
7. Рыжов П. А. Математическая статистика / П. А. Рыжов. – М.: Высшая школа, 1973. – 285 с.
8. Симонова Е. А. Формирование мотивации к занятиям греко-римской борьбой у детей 7-9 лет в условиях общеобразовательной школы / Е. А. Симонова, С. В. Дмитриева. // Воспитание и обучение: теория, методика и практика: материалы IV Междунар. науч.- практ. конф. Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015. С. 214-217.
9. Хронобиологические показатели адаптационного потенциала (уровня здоровья) мальчиков 8 лет г. Тюмень на начальном этапе занятий скоростными и скоростно-силовыми видами спорта / Е. Т. Колунин, Н. Я. Прокопьев, Д. Г. Губин, А. М. Дуров, А. В. Шевцов. // Тюменский медицинский журнал, 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 15-17.
10. Якимова Е. А. Формирование интереса к занятиям греко-римской борьбой у учащихся общеобразовательных школ / Е. А. Якимова, И. А. Пономарев // Вестник Науки и Творчества. 2017. № 5 (17). С. 84-88.

Сведения об авторах

Колунин Евгений Тимофеевич, к. биол. н., доцент, директор Института физической культуры ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень, заведующий кафедрой спортивных дисциплин.

Прокопьев Николай Яковлевич, д. м. н., профессор, профессор кафедры гуманитарных и естественнонаучных основ физической культуры и спорта ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень, заслуженный рационализатор РФ, заслуженный деятель науки и образования РАО.

Дуров Алексей Михайлович, д. м. н., профессор кафедры гуманитарных и естественнонаучных основ физической культуры и спорта ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень.

Губин Денис Геннадьевич, д. м. н., профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Адрес для переписки: e-mail: dgubin@mail.ru.

¹Kolunin E. T., ¹Prokopiev N. J., ^{1,2}Durov A. M., ^{2,3}Gubin D. G.

¹ Tyumen State University, Tyumen, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

DYNAMICS OF AGE-DEPENDENT ADAPTIVE CAPACITY ESTIMATED BY METHOF OF L. A. KONEVSKIKH IN BOYS 8-12 YEARS OF AGE ENGAGED IN GRECO-ROMAN WRESTLING SPORTS

Aim. To estimate of adaptive potential in boys 8-12 years of age, engaged in Greco-Roman wrestling based on method by L. A. Konevskikh in different stages diurnal the light day during the week.

Material and methods. Analysis of adaptive potential (AP) calculated based on method by L. A. Konevskikh et al. (Patent RU 2314019) was performed in 22 boys (8-12 years of age), who are regularly engaged in Greco-Roman wrestling. In boys who voluntarily agreed to participate resting heart rate was determined and the formula was used to estimate the level of AP. Measurements were taken at 8, 12, 16 and 20 hours in 7 consecutive days during the week.

Results. Using the method of L. A. Konevskikh et al. the boys showed that none of them had a satisfactory level of adaptation. As age of boys increased, AP gradually decreased numerically and reached the values of the stress of adaptation mechanisms. Of note, in boys 10-12 years of age at 8 a.m. and in boys 11-12 years of age at 8 p.m. heart rate was the lowest, assume, that this time can be adequate for the training process.

Conclusions. The main disadvantage of the calculation method by L. A. Konevskikh is that being an objective criterion of hemodynamic and AP, it is based just on the single indicator which is the heart rate. Heart rate, solely, cannot serve as a criterion for assessing the functional state of the cardiovascular system and the energy potential of a growing child's body. An important disadvantage of this method is the lack of considering personal age characteristics, which significantly affect the level of adaptation.

Keywords: boys, age, 8-12 years, adaptation potential, Greco-Roman wrestling, daily dynamics.

ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРАМ

Заявки на публикацию принимаются только по данному адресу электронной почты: **dgubin@mail.ru**.

Рецензирование научной работы осуществляется редакционной коллегией журнала, которая принимает решение о публикации статьи, внешние рецензии не учитываются. Редакция оставляет за собой право не принимать к рассмотрению статьи авторов, материалы которых неоднократно отклонялись редакционной коллегией. Публикуются только одобренные редакционной коллегией статьи.

Направление работ, которые напечатаны в других изданиях или посланы для опубликования, не допускается. Все представляемые статьи рецензируются в обязательном порядке. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования статей.

Заявку на публикацию следует отправлять по электронной почте научному редактору. Заявка на публикацию должна включать:

1. Научную статью:
 - а) Фамилию, имя, отчество автора(ов).
 - б) полное название представляемой организации (вуза);
 - в) название статьи;
 - г) краткую аннотацию статьи на русском языке. Аннотация содержит характеристику основной темы, цели работы и ее результаты. В аннотации указывают, что нового несет в себе данная статья по сравнению с другими, родственными по тематике. Рекомендуемый средний объем аннотации – 500 печатных знаков;
 - д) ключевые слова (не менее 5-7);
 - е) текст статьи;
 - ж) список литературы.

Пункты а-д дублируются на английском языке.

2. Контактная информация одного из авторов для связи с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество (полностью), телефон, e-mail.
3. Сведения обо всех авторах:
 - фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), занимаемая должность, место работы.
4. На публикацию представляемых в редакцию материалов обязательно требуются письменное разрешение и рекомендация руководства организации, где проводилась работа, с визой «В печать». Статья должна быть подписана автором (соавторами). Материалы подавать в конверте. Возможна так же отправка титульных страниц с подписями и печатями по электронной почте на адрес редакции.

Объем иллюстраций в статьях не должен превышать одной страницы журнала. Рисунки и таблицы должны иметь порядковый номер и название, в тексте статьи должна быть на них ссылка. Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. По договоренности с редакцией возможно размещение цветных иллюстраций. Рисунки, чертежи должны быть четкими и выполнены в черно-белом варианте (формат – jpg, tiff). Представленные в редакцию фотографии должны быть контрастными, размером не менее 9х12 см, с разрешением 300 dpi и выше на цифровом носителе или отдельным файлом.

Необходимо соблюдать правильную подготовку графиков/диаграмм для журнала. Диаграммы и графики должны быть выполнены только в Microsoft Graf и вставлены в текст таким образом, чтобы они могли быть отредактированы, и иметь плоский а не объемный вид. Внедрение графиков/диаграмм в файл doc. (Word) без возможности их дальнейшего редактирования недопустимо, в связи с тем, что авторские иллюстрации нуждаются в дополнительной обработке в противном случае графики будут удаляться из публикации. Поэтому внедрение должно быть выполнено корректно как Edit I Paste Special с выбором опции «Microsoft Excel Chart Object». Не допускается добавление пояснительных надписей к графику или диаграмме (чисел по осям, единиц измерений и т. д.) в файле Word: все они должны быть сделаны в Microsoft Graph, то есть там же, где и график/диаграмма. Цветные графики/диаграммы должны быть преобразованы в черно-белый вариант (с градациями по шкале серого от белого до черного).

В тексте статьи все сокращения и аббревиатуры (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин или терминов) должны быть расшифрованы при первом упоминании. Сложные формулы, цитаты и дозировки лекарственных средств визируются авторами на полях. При использовании сложных терминов следует придерживаться соответствующей международной номенклатуры. Специальные термины следует приводить по тексту в русской транскрипции. Фамилии отечественных авторов пишутся с инициалами, фамилии зарубежных авторов в тексте даются в иностранной транскрипции также с инициалами. В тексте статьи следует использовать систему СИ. Формулы должны быть представлены в электронной форме. Написание цифр, символов, формул от руки не допускается.

Знаки $\pm$, $\leq$, $\geq$ и т. п. должны быть вставлены как спецсимволы (в Word – меню «Вставка» → «Символ»). Использование подчеркивания в них не допускается.

В тексте ссылки даются номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, в котором авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранном языке). Ссылки оформляются в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

Примеры оформления библиографических ссылок

Ссылка на однотомные издания

Ковшиков В. А., Глухов В. П. Психолингвистика: теория речевой деятельности: учеб. пособие для студентов педвузов. 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. А. В. Чашкина. М.: Астрель, 2006. 319 с.

Ссылка на многотомные издания

Малый А. И. Введение в законодательство Европейского сообщества: в 3-х т. Архангельск, 2002. Т. 1. С. 7.

Ссылка на статью в журнале

Ефимова Т. Н., Куракин А. В. Охрана и рациональное использование болот в Республике Марий Эл // Проблемы региональной экологии. 2007. Т. 5, № 1. С. 80-86.

Shannon C., Smith I. Breast cancer in adolescents and young women // Eur. J. Cancer. 2003. Vol. 39, № 18. P. 26-28.

Ссылка на статью в сборнике

Двинянинова Г. С. Коммуникативный статус в дискурсе // Социальная власть языка: мат-лы конф. (Воронеж, 1 мая 2001). Воронеж: Принтэк, 2001. С. 101-106.

Ссылка на диссертацию

Вишняков И. В. Модели и методы оценки коммерческих банков в условиях неопределенности: дис. ... канд. экон. наук: 08.00.13. М., 2002. 234 с.

Ссылка на электронный ресурс

Дирина А. И. Право военнослужащих Российской Федерации на свободу ассоциаций // Военное право: сетевой журн. 2007. URL: <http://www.voennoepravo.ru/node/2149> (дата обращения: 19.09.2007).

ВАЖНО!

Если авторов больше 3-х, то вначале указывается название документа:

Эволюция движений в танце / А. Г. Валукин и др. М.: ГИТИС, 2006. 251 с.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ТУ72-01513 от 29 марта 2018 г. выданное Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Тюменской области, Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре и Ямало-Ненецкому автономному округу.

Издатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России) 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Редакция: научно-издательский отдел ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел. (3452) 20-07-07, e-mail: dgubin@mail.ru.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактирование и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом, опубликованных в настоящем издании допускается только с письменного разрешения издательства.

Подписано в печать 29.07.2019.

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 7,5. Гарнитура Calibri, Free Set. Бумага гознак. Печать цифровая. Тираж 1000 экз.

Заказ № 322. Цена свободная.

Макет подготовлен и отпечатан в рекламном-издательском центре «Айвекс» (ИП Батулин А. В.)

625032, г. Тюмень, проезд 7-й Губернский, 43.

Тел.: +7-908-869-84-89, +7 (3452) 217-237.

E-mail: aiveks@mail.ru. www.aiveks.ru.