

УДК 612.014.3+612.014.4+612.06

В.П. Пішак,**М.І. Кривчанська**Буковинського державного медичного
університету, м. Чернівці**ДЕСИНХРОНОЗ:
ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНА ЛІКУВАЛЬНА
ТАКТИКА****Ключові слова:** десинхроноз,
хронотерапія, гени, шишкоподібна
залоза.**Резюме.** *Останніми роками інтенсивно розвивається нова галузь біології - хрономедицина. Патологічні процеси, які відбуваються в організмі людини, викликані десинхронозом основних систем життєзабезпечення. Хронотерапія - це лікування з урахуванням добової ритміки організму. Ключове місце в хронотерапії займає хронофармакологія, вивчення мінливості фармакодинамічних і фармакокінетичних показників залежно від часу введення лікарського препарату. Еволюційно сформувалися клітинні метаболічні біоритми "базові" за своєю сутністю, пізніше виникали "молекулярні", пов'язані з поетапним включенням регуляторних систем: імунної, ендокринної, нервової. У результаті природнього добору ендогенні біоритми набули генетичного підґрунтя.***Вступ**

Живим істотам різного рівня організації властива еволюційно зумовлена циркадіанна ритмічність, причому регулятором біологічних ритмів визнають мелатонін. Свідченням цього є його присутність і циркадіанний ритм продукції у всіх організмів, від одноклітинних до багатоклітинних тварин і рослин. Мелатонін разом з пероксиредоксинами, розглядають як найдавніший адаптоген та один з перших чинників еволюції циркадіанної системи живих організмів [17, 18].

Ендогенна циркадіанна ритмічність забезпечується центральним та периферичними осциляторами. Центральна ланка циркадіанної системи представлена осцилятором, що розташований у супрахіазматичних ядрах (СХЯ) гіпоталамуса та головним гуморальним модулятором - шишкоподібною залозою (ШЗ).

Обидва морфологічних утворення разом із сітківкою ока формують фотоперіодичну систему мозку [1]. Фотони світла сприймаються фоторецепторними клітинами сітківки ока в яких міститься фотопігмент меланопсин трансформують у колатералях гангліозних клітин сітківки інформацію про освітленість довкілля в нервовий імпульс і по ретиногіпоталамічному тракту досягають СХЯ гіпоталамуса. Важливо і те, що в ендогенному осциляторі СХЯ генерується незалежний від зовнішніх умов циркадіанний ритм [15]. Будь-які пошкодження аферентних зв'язків ретиногіпоталамічного тракту віддзеркалюються на динаміці циркадіанних ритмів, зокрема призводять до зрушення фази.

Периферичними осциляторами виступають всі

клітини тканин і органів оскільки містять необхідні елементи, що визначають молекулярно-генетичні механізми циркадіанних ритмів, які можуть бути адаптовані за тих, чи інших умов [10].

Десинхроноз може бути спричинений як розладами центральної ланки, так і змінами транскрипції чи трансляції генетичної інформації на рівні клітини, як периферичного осцилятора. У даному випадку порушена координація (фазове порушення) між ритмами в самій системі.

Десинхроноз виявляється порушенням режиму роботи внутрішніх органів внаслідок розбалансування регулюючої ланки - СХЯ гіпоталамуса - і секреторної активності епіфіза, що синтезує мелатонін [6].

Причинами такого стану виступають, як ендогенні чинники (прихована патологія), так і невідповідність між ритмами організму і зовнішніми чинниками - періодичними зрушеннями, що настали в навколишньому середовищі.

Тут варто чітко відмежовувати пристосувальний, адаптивний характер реакцій організму у відповідь на тимчасові екзогенного характеру природні відхилення, від патологічного десинхронозу, який має руйнівний характер дії.

За нормальних умов циркадіанні коливання цілої низки важливих фізіологічних показників (секреції гормонів, екскреції електролітів, рухова активність, температура тіла, цикл сон-бадьорість та ін.) синхронізовані між собою.

Зміна циркадіанної структури ритмів супроводжується фазовою розбіжністю, що створює передумови для десинхронозу. З метою

запобігання формуванню стійкого патологічного десинхронізму в лікувальній тактиці варто дотримуватися хроноперіодного підходу, який має бути спрямований на десинхронізацію та затягування в часі періодів біоритмів.

Фундаментальною властивістю живих систем є біологічна ритмічність, яка забезпечує пристосованість та стійкість організмів до умов зовнішнього середовища. Завдяки біологічним ритмам відбувається внутрішній розвиток організму, його стійкість до чинників довкілля. Систематичні, тривалі і регуляторні зміни чинників зовнішнього середовища, - екзогенні ритми, в процесі еволюції живих систем, сприяли пристосуванню останніх шляхом формування структурно-функціональної організації хроноперіодичної системи. Спираючись на еволюційний розвиток істот можна припустити, що на початкових етапах формувалися клітинні, метаболічні біоритми шляхом ритмічного чергування процесів анаболізму і катаболізму, як "базові" за своєю сутністю [22].

У подальшому еволюційному розвитку відбувалося ускладнення організації живих істот, формувалися "надбудовчі" біоритми пов'язані з залученням регуляторних систем: імунної, ендокринної, нервової.

Біоритми характеризуються широким діапазоном періодів - від мілісекунди до декількох років. Розрізняють низько-, середньо- і високочастотні біоритми [1].

До низькочастотних відносять біоритми з періодом понад 3 доби: циркаседптанні (7±3 доби), циркадисептанні (14±3 доби), циркавігітанні

(1 рік ± 2 міс.). До цієї групи можна віднести макроритми, зумовлені циклами сонячної активності з періодами 2 роки, 3 роки, 5 років, 8 років, 11 років, 22 роки, 35 років.

Середньочастотні ритми - це ритми від 0,5 год до 3 діб. Серед них: ультрадіанні (від 0,5 год до 20 год), циркадіанні (від 24 год до 18 год), інфрадіанні (від 28 год до 3 діб).

До високочастотних відносять біоритми з періодом менше 0,5 год (ЧСС, ЕКГ, ЕЕГ тощо).

Дослідження біоритмів дозволяє оцінити реактивність, функціональний стан та адаптованість організму.

Існує пряма залежність між патологічним процесом та розладами часової організації фізіологічних функцій, глибина яких корелює з тяжкістю захворювання [4].

Відкриття часових генів [11] в нейронах СХЯ гіпоталамуса, клітинах головного мозку та периферичних органах, подія визначальна, це видатне досягнення хронобіології минулого століття [2].

У 1997 році D. King et al., першими клонували часовий ген ссавців ген Clock (Circadian locomotor output clock kaput) (рис 1). Дещо пізніше виявили експресію в СХЯ таких генів, як Period (Per 1, Per 2, Per 3), Cryptochrome (Cry1, Cry2, Cry3) і Bmal 1 (Brain and muscle Arnt-like protein 1) [12, 20].

Місце розміщення: 5 C3.3; 5 40.63 сМ

Послідовність: хромосома 5; NC_000071.6 (76209868..76304950) [Рис.]

Порушення функції часових генів є однією з ланок формування десинхронізму, а молекулярні зміни, зокрема порушення експресії - мор-

Хромосома 5 - NC_000071.6

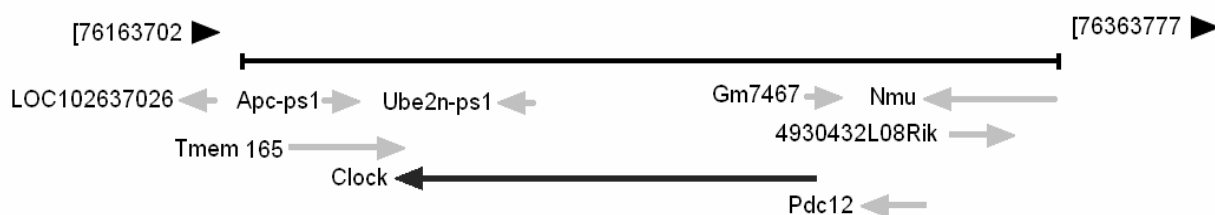


Рис. Розміщення гена Clock у 5 хромосомі [12]

фологічні та генетичні маркери порушення ритму [19]. Методом прямого секвенування, ПЛР та імуногістохімічного забарвлення в 95 % пухлинних клітин виявлено порушення експресії генів PER 1, PER 2 і PER 3 в порівнянні з нормальними клітинами [14]. Автори вважають, що порушення експресії генів Period призводить до поломки нормального циркадіанного годинника, що є сприятливим для пухлинних клітин.

Рівень експресії генів Per 1, Per 2, Cry2, Clock і Ckle в пухлинах яєчника суттєво нижчий, а генів Cry1, Per 3 і Bmal 1 - вищий щодо контролю [13]. При раку ендометрія спостерігали зниження рівня експресії гена Per 1, зумовлене інактивацією його метилуванням промоторної ділянки ДНК [9]. Очевидно, що протипухлинний ефект мелатоніну пов'язаний з його взаємодією з генами, які регулюють добові ритмічні прояви. Вважають

[1], що концентрація мелатоніну досягає у клітині максимального рівня всередині ядра, впливає на цикл репресії - дерепресії низки генів, і зокрема, часових генів.

Наголошують [16], що деструктивний вплив малих доз мелатоніну на ріст пухлин зумовлений порушенням синхронізованого з циркадіанним ритмом синтезу ДНК в пухлинних клітинах. При лікуванні онкологічних пацієнтів, згідно вимог хрономедицини, необхідно врахувати сукупність всіх взаємних регуляторних зв'язків мелатоніну, які формують механізм feedsideawards.

Роботами А.К. Курласова [5] доведено, що протипухлинний ефект таких препаратів, як синестрол, тамоксифен, андрогени, тіо-ТЕФА, циклофосфамід, ЦМФ, тіо-ТЕФА+синестрол оптимальніший за використання в темновий період доби. Із 138 пацієнтів хворих на рак молочної залози (T2-4 N2-3 M0) за використання хронотерапії повну або часткову (>50%) регресію карциноми молочної залози спостерігали в 32,4 % хворих контрольної групи і у 78,6 % хворих "темнової" групи. Індекс операбельності в цих групах становив 36 % і 88 %, відповідно.

Серед ліків, що застосовуються згідно добового ритму заслуговують на увагу кортикостероїди. Якщо їх призначати увечері, то виникають мінімальні зміни функції кори наднирникових залоз [7]. Навпаки, призначення глюкокортикоїдів у вечірні і нічні години призводить до посилення добового ритму кори наднирникових залоз [21]. Тому глюкокортикоїди призначають у ранкові години (06-07 год).

При серцевій недостатності з набряковим синдромом обґрунтовано призначення антагоністів альдостерону ввечері.

Нестероїдні протизапальні препарати мають більший ефект з призначенням у другій половині дня і ввечері [3].

Превентивна схема хронотерапії артеріальної гіпертензії ефективна у випадках, коли певний гіпотензивний препарат призначають до настання акрофази артеріального тиску [4].

Препарати заліза, що використовують для лікування залізодефіцитної анемії необхідно призначати тільки в другій половині дня.

У роботі наведено короткі відомості щодо хронотерапії окремих десинхронозів. Для тих, хто цікавиться принципами індивідуального підходу до лікування хворих та експериментальної хронотерапії радимо звернутися до довідника під редакцією С.М. Дрогвоз, 2014 [8].

менше підпорядковуватися законам природи, внаслідок чого виникають ті чи інші порушення в роботі біологічного годинника. Однією із причин такого стану є зміни його синхронізації. Еволюційно склалося, що активність людини залежить від періоду доби, з настанням темряви в організмі починає вироблятися мелатонін, який є природнім снодійним гормоном. Сьогодні в клініці все частіше ми зустрічаємо термін "внутрішній десинхроноз" він пов'язаний з неправильним розподілом часу праці і відпочинку, стресом, високою працездатністю.

Література. 1. Агаджанян, Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механізми розвитку от молекулярно-генетического до организменного уровня // Н.А. Агаджанян, Д.Г. Губин // Усп. физиол. наук. - 2004. - Т.35, №2. - С.57-72. 2. Арушанян Э.Б. Хронобиология депрессии: роль СХЯ и временных генов /Э.Б. Арушанян// Ж. неврол. и психиатрии. - 2011. -№5. - С. 96-103. 3. Дмитренко С.В. Запалення - десинхроноз і його хроноterapia /С.В. Дмитренко, С.М. Дрогвоз// Клін. Фармація, - 2013. -Т.17, №2. - С. 40-43. 4. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хроноterapia заболеланий сердечно-сосудистой системы / Р.М. Заславская. -М.: Медицина, 1991. -320 с. 5. Курласов А.К. Экспериментальные основы использования искусственного фоторежима для лечения рака молочной железы в условиях Казахстана /А.К. Курласов/автореф. дисс... докт. мед. наук. -Москва, ВОИЦ АМН СССР - 1990. - 40 с. 6. Метаболический синдром и ожирение / С.И. Рапопорт, А.Ю. Молчанов, В.А. Голиченков [и др.] // Клин. медицина. - 2013. -№11. -С. 8-11. 7. Суточный ритм функции коры надпочечников /В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев, В.П. Лебедев [и др.] //Вопр. охраны материнства. - 1969. - №4. - С. 87-97. 8. Хронофармакология наглядно (хронофармакология в таблицах и рисунках): Справочник - учебное пособие /С.М. Дрогвоз, С.И. Рапопорт, А.В. Кононенко [и др.]. - Харьков: Титул, 2014. - 128 с. 9. Abnormal expression of Period 1 (Per 1) in endometrial carcinoma / K.T. Yeh, M. Y. Yang, T.C. Lin [et al.] // J. Pathol. - 2005. - Vol. 206. - P. 111-120. 10. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues / A. Balsalobre // Cell. Tissue Res. - 2002. - V.309. - P. 193-199. 11. Bunney W.F. Molecular clock genes in man and lower animals possible implications for circadian abnormalities in depression / W.F. Bunney, B.G. Bunney // Neuropsychopharmacology - 2000. - Vol. 22. - P. 335-345. 12. Circadian oscillation of BMAL1, a partner of a mammalian clock gene CLOCK, in rat suprachiasmatic nucleus / S. Homa, M. I. Keda, H. Abe [et al.] // Bioch. Biophysiol. Res. Commun. - 1998. - Vol. 250. - P. 83-87. 13. Clinicopathological significance of circadian rhythm-related gene expression levels in patients with epithelial ovarian cancer / H. Tokunaga, Y. Takebayashi, H. Utsonomiya [et al.] // Acta obstet. Gynecol. - 2008. - Vol. 87. - P. 1060-1070. 14. Deregulated expression of the PER 1, PER 2 and PER 3 genes in breast cancer / S.T. Chen, K. B. Choo, M. F. Hou [et al.] //Carcinogenesis. - 2005. - Vol. 26. - P. 1241-1246. 15. Hastings M.N. Central clocking / M.N. Hastings // Trends Neurosci - 1997. - V. 20. - P. 459-404. 16. Hormone secreted by the pineal gland-melatonin feedsideward involment in cancer growth / Salvador S?nchez-de La Pe?a, S.M. Chibisov, A.A. Kirichek [et al.] // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2011. - №4. - С. 7-15. 17. Melatonin - a pleiotropic orchestrating regulator molecule / R. Haroleland, D.P. Cardinali, V. Srinivasan [et al.] // Int. j. Mol. Sor. - 2013. - V. 14. - P. 5817-5841. 18. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes / D. X. Tan, L.C. Manchester, X. Lin [et al.] // J. Pineal Res. - 2013. - V. 54. - P. 127-138. 19. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythm / R.S. Edgar, E.W. Green, Y. Zhao [et al.] // Nature. - 2012. - V. 485. - P. 459-464. 20. Positional cloning of the mouse circadian clock gene / D. P. King, Y. Zhao, A. M. Sogoran [et al.] // Cell. - 1997. - Vol. 80. - P. 641-653. 21. Reinberg A. Clinical chronopharmacology. All experimental basis for chronotherapy

Висновок

З розвитком цивілізації людина стала все

/ A. Reinberg // Biol. Rhythms and med. cellulare. - London, 1983. - Vol. 4. - P. 211-264. 22. The changing biological role of melatonin during evolution: from antioxidant to signals of darkness sexual selection and fitness / D.X. Tan, R. Hardeland, L.C. Manchester [et al.] // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. - 2010. - V. 3. - P. 607-623.

ДЕСИНХРОНОЗ: ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.П. Пишак, М.И. Кривчанская

Резюме. В последние годы интенсивно развивается новая отрасль биологии - хрономедицина. Патологические процессы, которые происходят в организме человека, обусловлены десинхронизацией основных систем жизнеобеспечения. Хронотерапия - это лечение с учетом суточной ритмики организма. Ключевое место в хронотерапии занимает хронофармакология, изучение изменчивости фармакодинамических и фармакокинетических показателей в зависимости от времени введения лекарственного препарата. Эволюционно сформировались клеточные метаболические биоритмы "базовые" по своей сути, позже возникали "молекулярные", связанные с поэтапным включением регуляторных систем: иммунной, эндокринной, нервной. В результате естественного отбора эндогенные биоритмы получили генетическое основание.

Ключевые слова: десинхронизация, хронотерапия, гены, шишковидная железа.

DESYNCHRONOSIS: CHRONOPHARMACOLOGICAL APPROACH TO TREATMENT (REVIEW)

V.P. Pyshak, M.I. Kryvchanska

Abstract. Chronomedicine a new field of biology is being rapidly developing during the last years. Pathological processes, which occur in the human body, are stipulated by desynchronization of the main life support systems. Chronotherapy is a treatment based on the daily rhythm of the body. Chronotherapy takes a key place in chronopharmacology, study of the variability of pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters depending on the time of drug administration. Cellular metabolic biorhythms "basic" by its essence formed evolutionary, later emerging "molecular" associated with a gradual inclusion of regulatory systems: immune, endocrine and nervous occurred. As a result of natural selection endogenous biorhythms acquired genetic background.

Keywords: desynchronization, chronotherapy, genes, pineal gland.

Bukovinian State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №1 (47). - P.191-194.

Надійшла до редакції 18.03.2014

Рецензент – доц. О. В. Геруш

©В.П. Пишак, М.И. Кривчанська, 2014