

# Конференции, съезды, симпозиумы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 61:529]:061.3

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНОБИОЛОГИИ И ХРОНОМЕДИЦИНЫ (по материалам II Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием, Москва, Российский университет дружбы народов, 14—17 ноября 2012 г.)

С.И. Рапопорт, С.М. Чибисов, М.Л. Благодравов

В Российском университете дружбы народов с 14 по 17 ноября проходил II Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. После открытия съезда ректором РУДН, акад. РАО В.М. Филипповым, состоялось пленарное заседание, на котором выступили с докладами чл.-кор. РАН, акад. РАМН Ю.Н. Беленков («Эхокардиография — как все начиналось. 40 лет кардиологии в России»), чл.-кор. РАМН В.Б. Симоненко («Вклад врачебной династии Боткиных в отечественную медицину»), С.Э. Шноль («О природе «биологических часов». От XVIII до XXI века»), В.А. Фролов («Влияние космической погоды на исторические процессы»).

На секционных заседаниях съезда было представлено 63 доклада.

Первое секционное заседание открыл своим выступлением проф. С.И. Рапопорт. Он отметил, что прошло чуть более 30 лет со дня образования Проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» АМН СССР под руководством акад. Ф.И. Комарова. Ее создание отвечало требованиям времени: в СССР были энтузиасты, которые хронобиологии уделяли много внимания: Ю.А. Романов, В.А. Фролов, Н.А. Агаджанян, Г.Д. Губин и др.

В задачи Проблемной комиссии входили постановка и разработка хронобиологии и хрономедицины как в научном, прикладном, так и в просветительном плане, с учетом того, что временная организация организма (как здорового, так и больного) — фундаментальная основа для понимания его функций.

Трудно себе представить нашу лечебную деятельность без понятия «мониторирование» (холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления). Пристальное внимание уделяется такой важной проблеме, как медикаментозная терапия с подбором лекарств в зависимости от времени наибольшей их эффективности. Так, в 2000 г. проф. Э.Б. Арушаняном было издано руководство «Хронофармакология», в настоящее время готовится к печати «Хронофармакология» с участием украинских и российских ученых. Издано 3 руководства по хронобиологии и хрономедицине, последнее в 2012 г. В 2008 г. во Владикавказе был проведен I Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине. Настоящий съезд является вторым, и это свидетельствует о том, что интерес к роли времени и процессам, происходящим в организме человека, стал повсеместным и охватывает ученых разных специальностей: биологов, медицинских работников, организаторов здравоохранения и т. д. Об этом свидетельствует то, что в работе участвуют ученые из стран ближнего зарубежья — Армении, Беларуси, Казахстана, Кыр-

гызстана, Приднестровья, Украины, из стран дальнего зарубежья — Германии, Ливана, США. В работе II Российского съезда принимают участие российские ученые из 27 городов. Следовательно, можно говорить о выполнении одной из задач, которая стояла перед Проблемной комиссией.

На секционных заседаниях рассматривались два основных направления: фундаментальные исследования в области хронобиологии и вопросы хрономедицины.

Г.С. Катинас и С.М. Чибисов в своих работах «Хронобиология на современном этапе», «Нарушения структуры хронома» рассматривают основополагающие вопросы хронобиологии. Сформулированы и обоснованы следующие положения. Организм — сложная открытая система взаимодействующих, изменяющихся во времени колебательных процессов. Все колебательные процессы разграничены не беспорядочно, но сконцентрированы по диапазонам. В разных диапазонах они качественно подобны друг другу, т. е. образуют фрактальную структуру. Наиболее медленные изменения — тренды: величина измеряемого показателя не возвращается к начальному уровню. Если процесс, отклонившись от начального уровня, возвращается к нему же, — это цикл; если циклы повторяются несколько раз — это ритмы.

Близка к указанной теме работа Д.Г. Губина «Экстрациркадианная диссеминация как общее проявление десинхроноза на различных уровнях организации». Анализ данных литературы и собственных результатов позволил автору прийти к заключению, что одним из наиболее общих проявлений десинхроноза является экстрациркадианная диссеминация, возникающая на фоне изменений величины циркадианного периода и фазовых сдвигов молекулярных осцилляций: при интеграции взаимодействий усиливаются ультра- и инфрадианные колебания, а вклад циркадианного ритма в спектр уменьшается.

Экспериментальные данные и компьютерное моделирование подтверждают, что мутации или изменения регуляции ключевых часовых генов (*BMal*, *Clock*, *Per*, *Cry*, *Rev-erba*, *Rora*), подконтрольных им генов, генов *miPHK*, *GSK 3β*, *CK1ε* и др. приводят к изменению величины циркадианного периода и возникновению амплитудно-фазовых отклонений. Хотя ритмы процессов в периферических тканях легко подстраиваются под синхронизирующие импульсы супрахиазмальных ядер, осуществление такого ответа зависит от многоуровневых, в том числе от указанных выше, регуляторных компонентов. Таким образом, изменения регуляции циркадианного ритма на уровне генома, транскриптома и протеома, а также на системном уровне приводят к генерированию

циркадианных ритмов с периодами, отличными от 24 ч, в результате чего усиливаются колебания в экстрациркадианном диапазоне частот.

В экспериментальной работе М.Л. Благодирова и соавт. «Особенности циркадианной динамики артериального давления и частоты сердечных сокращений у спонтанно-гипертензивных крыс» выполнено исследование на спонтанно-гипертензивных крысах линии SHR, у которых в течение 4 мес подряд проводили круглосуточную регистрацию кривых АД методом телеметрического мониторинга с помощью установки Data Sciences international (США). Во время исследования животные содержались при искусственном световом режиме: светлая фаза — 7—19 ч, темная фаза 19—7 ч. Показано, что на стадии стабильной гипертензии, несмотря на постоянство основных гемодинамических показателей, постепенно развиваются прогностически неблагоприятные изменения конфигурации циркадианного ритма АД.

Многие работы были посвящены фармакологическому действию мелатонина. С.И. Рапопорт отметил, что в последние два десятилетия активно изучаются свойства мелатонина как гормона эпифиза и возможности его применения как лекарственного средства. За прошедшие годы мелатонин зарекомендовал себя как снотворное средство, оказался полезным в лечении и профилактике многих заболеваний, в частности мужского и женского бесплодия, онкологических заболеваний, язвенной болезни (ЯБ) и сердечно-сосудистых заболеваний. Сочетание традиционных схем терапии с мелатонином оказалось эффективным.

Применение гормона эпифиза мелатонина замедляет процессы старения у лабораторных животных, повышает устойчивость к окислительному стрессу и ослабляет проявления некоторых ассоциированных с возрастом заболеваний, препятствует развитию спонтанных и индуцируемых различными канцерогенными агентами опухолей у мышей и крыс (чл.-кор. РАН В.Н. Анисимов).

Секрция экстрапинеального мелатонина выявлена в большинстве органов диффузной нейроиммуноэндокринной системы — в сетчатке, мозжечке, слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, в печени, почках, надпочечниках, тимусе, щитовидной и поджелудочной железах, яичниках, плаценте, эндометрии и в неэндокринных клетках (в тучных клетках, НК-клетках, лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах). Эти продуцирующие мелатонин клетки являются важным звеном диффузной нейроиммуноэндокринной системы как универсальной системы адаптации, контроля и защиты организма. Принимая во внимание широкий спектр биологической активности мелатонина (особенно его главное свойство — универсального регулятора биологических ритмов), представляется возможным рассматривать экстрапинеальный мелатонин в качестве ключевой молекулы для локальной координации гомеостаза, а изучение экстрапинеального мелатонина является перспективным направлением хронобиологии и хрономедицины (проф. И.М. Кветной).

Установлено, что метаболит мелатонина 6-сульфатоксимелатонин (6-SOMT) является высокоинформативным неинвазивным биологическим маркером в диагностике, оценке прогноза и эффективности лечения опухолевых и нейродегенеративных заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Изменение экскреции 6-SOMT верифицировано у пожилых больных с раком кишечника, легкого, гортани, простаты, матки и молочной железы. Выявлена корреляция между уровнем экскреции 6-SOMT и

степенью гистологической дифференцировки опухолей (Т.В. Кветная).

Одной из главных причин возникновения десинхроноза является сменная или вахтовая работа. Абдоминальное ожирение (АО) в настоящее время идентифицируется как значительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследований, проводимых в течение последнего десятилетия, показали увеличение окружности талии у людей, работающих в ночные смены, по сравнению с работниками аналогичного характера труда, но выполняющих свою работу только в дневное время. Цель — изучение зависимости между сменным графиком работы и развитием АО. Критерием диагностики АО, согласно материалам I Международного конгресса по метаболическому синдрому (апрель 2005 г.), стала окружность талии, превышающая 94 см. АО выявлено у 18,5% участников. В возрасте от 20 до 29 лет 18,5% лиц, работающих посменно, имеют окружность талии более 94 см. В этой же возрастной группе только 7,7% работников со стандартным трудовым графиком имели АО. В возрасте от 30 до 39 лет удельный вес АО был максимален и составил 88,8% среди участников, работающих по сменному графику, в то время как среди лиц с дневным характером труда АО выявлено у 12,7% мужчин. Динамика роста удельного веса АО в возрастных группах от 40 до 49 лет и от 50 до 59 лет не была линейной (68,8% против 34,8% и 75% против 26,8% соответственно;  $p < 0,01$ ), но наблюдалось отчетливое преобладание увеличенной окружности талии у сменных работников. Таким образом, сменная работа является фактором развития АО (И.С. Джериева).

Эпидемиологические исследования показали, что установлены суточные и сезонные ритмы возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП). Представлен ретроспективный 7-летний анализ возникновения эпизодов пароксизмальной формы ФП у 106 больных (средний возраст  $61,3 \pm 10,7$  года). У 91 пациента были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, некоронарогенное поражение сердца), а у 15 больных органической патологии сердца не наблюдалось. Все эпизоды пароксизмов мерцания были документированы по медицинским картам, данным ЭКГ или результатами холтеровского мониторинга. Находящиеся под наблюдением пациенты получали стандартное лечение и профилактическую терапию кордароном. Циркадианные и сезонные ритмы эпизодов пароксизмальной ФП были рассчитаны методом косинор-анализа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выявлены достоверные сезонные ритмы пароксизмов ФП в зимний период с пиком в декабре — январе и с амплитудой  $8 \pm 5$  эпизодов в месяц. Минимум эпизодов наблюдался в летнее время, особенно в августе. При анализе суточных колебаний появления ФП оказалось, что выявлены суточные ритмы пароксизмов ФП с максимальным пиком в 09 ч 27 мин (7 ч 36 мин — 11 ч 28 мин) и малым пиком в 21 ч 12 мин (19 ч 22 мин — 23 ч 48 мин) ( $p < 0,05$ ). Интересно отметить то обстоятельство, что нет достоверных различий между суточными и сезонными ритмами пароксизмов ФП у больных с органической патологией сердца и без нее. Таким образом, можно считать, что полученные данные о сезонных и суточных ритмах пароксизмов ФП могут служить основой для рациональной терапии и профилактики мерцательной аритмии у подобных больных.

Большая часть работ была посвящена вопросам хронотерапии.

Известно что, ревматоидный артрит (РА) — забо-

ление с выраженной сезонной и суточной ритмичностью. В патогенезе РА лежит десинхронизация про- и противовоспалительной системы организма. Усиление симптомов заболевания наблюдается в осенне-зимний и зимне-весенний сезоны, а также в утренние часы. Превентивная схема хронотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами позволяет повысить эффективность лечения и уменьшить частоту таких побочных эффектов, как раздражение слизистой желудка, головная боль, тревожность. Назначение препаратов на ночь позволяет более эффективно контролировать утренние симптомы РА. При вечернем приеме индометацин в 4 раза реже дает побочные эффекты. Салицилаты менее токсичны при приеме во второй половине дня, а максимум их активности приходится на январь—март. Вечерний или утренний прием кетопрофена не влияет на выраженность терапевтического эффекта, но при приеме вечером частота побочных реакций в желудочно-кишечном тракте уменьшается в 2 раза при более высокой биодоступности. Хронотерапия препаратами супероксиддисмутазы при РА наиболее эффективна при утреннем их введении, а максимальная активность наблюдается летом и осенью. Таким образом, хронотерапия РА позволяет добиться значительного повышения безопасности и эффективности лекарственных средств за счет восстановления нормального биоритма про- и противовоспалительной системы организма (С.В. Дмитриенко, А.В. Конonenko).

Одной из причин развития ЯБ является десинхронизация, т. е. рассогласование нормальной ритмичности функционирования органов желудочно-кишечного тракта. Использование указанного принципа повышает эффективность противоязвенной терапии на 10—15%, значительно увеличивая сроки клинической ремиссии. Хронорежим приема антисекреторных препаратов должен быть дифференцирован с учетом результатов предшествующего мониторинга рН. С учетом того, что максимальное количество желудочного сока с высокой кислотностью у больных ЯБ секретруется вечером и в первой половине ночи, рекомендуется однократный прием антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы, М-холинолитики, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов) единоразово в 19—20 ч. Вяжущие, обволакивающие средства, репаранты целесообразно применять во второй половине дня, лучше в 2 приема. Антациды эффективны в течение дня, обязателен прием на ночь. Больным с высоким уровнем желудочной секреции в течение всего дня антисекреторные препараты следует принимать 2 раза в сутки, причем вечерний прием должен предшествовать времени максимальной кислотности в желудке (19—20 ч). Для предупреждения обострения ЯБ весной и летом патогенетически оправдано применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов (фамотидина, ранитидина и др.) на ночь в 19—20 ч, осенью — назначение блокаторов М-холинорецепторов (гастроцепина и др.) на ночь — в 19—20 ч (М.П. Тимофеев).