

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РОЗЛАДІВ ХРОНОСТРУКТУРИ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ТА ПОРУШЕНЬ ЦИКЛУ «СОН-НЕСПАННЯ»

Захарчук О.І.

Буковинський державний медичний університет

Проведені дослідження розладів хроноритмів та порушень циклічності сну, які трапляються у 45% людей та спричиняють суттєве погіршення загального стану здоров'я популяції. Описані клінічні прояви десинхронозів та наведені засоби корекції.

Ключові слова: біологічні ритми, сон, неспання, синдроми, біологічний годинник.

Постановка проблеми. Для живих істот зміна дня і ночі протягом багатоміліардної еволюції природи має важливе інформаційне та біологічне значення. Сформувався регуляторні механізми, спрямовані на контроль сталості внутрішнього середовища організму за різних умов освітленості.

Біологічні ритми – закономірні коливання інтенсивності процесів і фізіологічних реакцій, в основі яких лежать зміни метаболізму біологічних систем, зумовлені впливом зовнішніх (зміна освітленості, температури, магнітного поля, інтенсивності космічних випромінювань, морські припливи і відливи, сезонні і сонячно-місячні впливи) і внутрішніх (нейрогуморальні процеси, що мають певний, спадково закріплений ритм) чинників [11, с. 399-440]. З одного боку, біоритми мають ендегенну природу і генетичну регуляцію, а з іншого – їх функціонування пов'язане з модифікуючими чинниками зовнішнього середовища – первинними і вторинними синхронізаторами. У тварин і рослин основним первинним синхронізатором виступає сонячне світло. У людини крім освітленості важливу роль у формуванні біологічних ритмів відіграють соціальні чинники (початок і кінець робочого дня, періоди відпочинку і сну, прийом їжі і т. д.) [11, с. 399-440].

В живих системах у процесі еволюції під впливом регулярно повторюваних впливів екзогенних ритмів виникли структурно-функціональні елементи (осцилятори), що контролюють ендегенні ритми. Зокрема, у людини такими є шишкоподібна залоза, супрахіазматичні ядра гіпоталамуса, гіпокамп, гіпофіз та ін. При тривалій ізоляції біоритми можуть переходити на власну частоту, раніше індуковану ззовні, а при нав'язуванні зовнішнього ритму можуть змінювати фазу власного ритму.

Формують важливу групу біоритмів сезонні, річні ритми, зумовлені обертанням Землі навколо Сонця (сезонні зміни рослинного покриву Землі, міграція птахів, зимова сплячка ряду видів тварин та інші). Сезонні коливання фізіологічних показників у багатьох теплокровних тварин і у людини певною мірою повторюють добові: в зимовий період відзначається зниження обміну речовин і рухової активності, у весняно-літній – активація фізіологічних процесів [1, с. 345-347].

За функціями біологічні ритми (хроноритми) ділять на фізіологічні (з періодами від часток секунди до декількох хвилин) та екологічні (адаптивні) ритми, які співпадають за тривалістю з яким-небудь природним ритмом навколишнього середовища. Фізіологічні ритми – робочі цикли окремих систем (дихальна, нервова, серцево-судинна та інші). Екологічні ритми – група з 4-х біологічних ритмів з різними періодами: циркадіанні (навколдобові близько 24 год), припливні (близько 24,8 та 12,4 год), місячні (близько 29,5 днів) і річні (близько 12 міс). Екологічні ритми служать організму біологічними

годинниками. Період екологічного ритму постійний, закріплений генетично, на відміну від фізіологічного. Завдяки цим ритмам організм «орієнтується» в часі [11, с. 399-440].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У 60-х рр. минулого сторіччя було введено поняття циркадіанного, або навколдобового, ритму (близько [лат. *circa*] дня [лат. *dies*]) [11, с. 399-440]. Циркадіанні ритми належать до вільнопротікаючих ендегенних ритмів, безпосередньо пов'язаних з циклічною зміною освітленості, тобто з обертанням Землі навколо своєї осі.

У людини і тварин виявлено більше ніж 300 функцій і процесів, що мають цілодобову ритміку [1, с. 345-348; 2, с. 178-182]. Встановлено наявність циркадіанних ритмів рухової активності, температури тіла і шкіри, частоти пульсу і дихання, кров'яного тиску, діурезу тощо. До добових коливань схильні вміст різних речовин у тканинах і органах тіла, у крові, сечі, поті, слині, інтенсивність обмінних процесів, енергетичне і пластичне забезпечення клітин, тканин і органів. По суті, в цілодобовому ритмі коливаються всі ендокринні та гематологічні показники, показники нервової, м'язової, серцево-судинної, дихальної і травної систем. Чутливість організму до різноманітних чинників зовнішнього середовища, переносимість функціональних навантажень, лікарських препаратів, хірургічних втручань також має циркадіанну ритміку.

Виклад основного матеріалу. В організмі людини кожна функція має добові піки і спади. Наприклад, маса тіла досягає максимальних значень о 18.00-19.00 год, рівень еритроцитів у крові – о 11.00-12.00 год, лейкоцитів – о 21.00-23.00 год, гормонів у плазмі крові – о 10.00-12.00 год, інсуліну – о 18.00 год, загального білка крові – о 17.00-19.00 год, фізична витривалість людини досягає максимуму о 21.00-24.00 год, але в той же час в нічні години швидше настає кисневе голодування м'язів, що зумовлено падінням у цей час швидкості кровотоку. У людини найбільший діапазон коливань артеріального тиску реєструється в ранкові години. Даний факт пов'язують з підвищенням фізичної та розумової активності після пробудження, а найменший – з періодом сну або мінімальної активності. Поступове підвищення артеріального тиску в ранкові години пов'язане з активуючою діяльністю нейрогуморальних систем (підвищенням в крові концентрації кортизолу, адреналіну, норадреналіну, реніну). Підвищення і зниження концентрації кортизолу у більшості людей обернено пропорційне добовому рівню мелатоніну – основного гормону пінеальної залози [4, с. 1171-1182]. Так, рівень кортизолу в крові починає наростати з півночі і досягає максимуму до 06.00-08.00 год ранку, до цього часу практично припиняється вироблення мелатоніну [7, с. 291-303]. Приблизно через 12 год концентрація

кортизолу починає знижуватися, а ще через 2 год запускається синтез мелатоніну. У нічний час знижується активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем, зменшується загальний периферичний судинний опір, хвилинний об'єм кровообігу [12, с. 35-36].

Практично всі процеси життєдіяльності тим чи іншим чином підпорядковані циркадіанній ритміці. Крім основного цілодобового періодизму наше життя пронизує півторогодинний «діурнальний» цикл, який визначає вдень чергування сонливості і бадьорості, виникнення голоду і спраги, а вночі – зміну фаз повільного і парадоксального сну тощо.

Періодична зміна станів сну і неспання спостерігається на всіх етапах еволюційної драбини: від нижчих хребетних і птахів до ссавців і людини. Подібна універсальна організація ритмічного чергування активності і спокою має глибокий фізіологічний сенс. Відомо, що під час сну відбуваються значні фізіологічні зміни в роботі центральної нервової системи, автономної нервової системи, в інших системах і функціях організму (рис. 1).

Сон життєво необхідний високоорганізованим тваринам і людині. У людини і багатьох тварин період сну і неспання приурочений до добової зміни дня і ночі. При цьому особливості сну різних тварин відображають його пристосувальний характер до умов проживання і до чинників довкілля.

У людини сон має циклічну організацію. Протягом сну розрізняють п'ять стадій. Чотири стадії повільнохвильового сну (I стадія (дрімота) займає в середньому 12,1%; II стадія (сонні веретена) – 38,1%; III стадія (δ -сон) – 14,2%; IV стадія (δ' -сон) – 12,1%) і одна стадія швидкого сну (V стадія (парадоксальний сон) – 23,5%). Весь нічний сон складається з 4-5 циклів, кожен з яких розпочинається з перших стадій повільного і завершується фазою швидкого сну. Кожний цикл у людини триває близько 90-100 хв, у щура – 12 хв, у собаки – 30 хв, у слона – близько 2 год [8, с. 1460-1483; 9, с. 63].

Повільнохвильовий сон супроводжується зниженням вегетативного тону, що супроводжується зниженням активності різних систем організму. Останнє призводить до зменшення обсягу і швидкості циркулюючої крові, частоти дихання і серцевих скорочень, зниження слиновиділення і т. д. Під час парадоксального сну спостерігаються зворотні процеси – дихання стає нерегулярним, неритмічним, міняючись по глибині, кров'яний тиск і температура тіла піднімаються, шлунковий сік і адреналін виділяються швидше. Для окремих стадій сну характерні певні гормональні зрушення. Так, під час δ -сну збільшена секреція гормону росту, стимулюючого обмін у тканинах. Під час швидкого сну посилена секреція гормонів кори наднирників, яка в неспанні зростає при стресі. Інтенсивність енергетичного обміну в мозковій тканині під час повільного сну майже така ж, як у стані спокійної бадьорості, а під час швидкого сну вона значно вища.

В організмі людини існує чітка ієрархічно побудована мозкова система регуляції циклу сну і неспання. Зміна фаз сну і неспання пов'язана з вегетативною, соматичною, психічною системами, лімбіко-ретикулярним комплексом. На сьогоднішній день виділяють близько десятка систем тоничної деполаризації, або активації кори мозку, які умовно називають «центрами неспання». Останні розташовуються на всіх рівнях мозкової осі: в довгастому мозку, в ретикулярній формації моста, се-

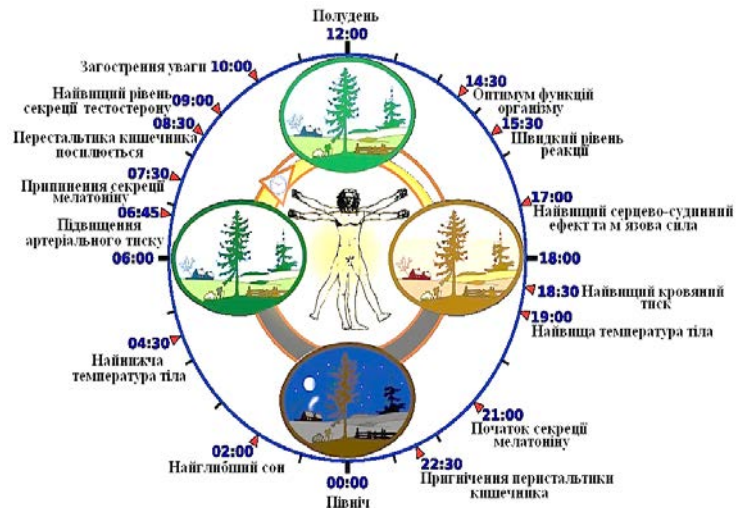


Рис. 1. Біологічний годинник людини (за David J. Tenenbaum, 2012)

редньому і проміжному мозку, в області *n.coeruleus in. subcoeruleus* (регулюють зміну «швидкої» і «повільної» фаз сну) і дорзальних ядрах, в задньому гіпоталамусі і базальних ядрах переднього мозку. В якості медіаторів нейрони цих відділів мозку виділяють глутамінову кислоту, ацетилхолін, норадреналін, серотонін і гістамін. У людини порушення діяльності будь-якої з цих систем не компенсується за рахунок інших, що несумісне з свідомістю і призводить до коми. Наприкінці 80-х рр. XX століття був знайдений центр повільного сну. Показано, що нейрони, активність яких незначна при неспанні, але різко зростає в період звичайного сну і припиняється під час парадоксального, розташовані в передньому гіпоталамусі, в так званому вентролатеральному преоптичному ядрі (медіатор – гамма-аміномасляна кислота (ГАМК)).

Актуальною проблемою сьогодення є розлади ритму та порушення циклу «сон-неспання». Вони охоплюють від 28 до 45% популяції, будучи для половини з цього числа людей істотною клінічною проблемою, яка потребує спеціальної діагностики та лікування. З циклом «сон-неспання» тісно пов'язують клініку мозкового інсульту. У 75% випадків інсульту розвиваються в денний час, а в 25% – у період нічного сну [5, с. 24; 6, с. 18]. Порушення ритмів та розлади сну можуть призвести до психічних захворювань. Відзначено, що при різних депресивних розладах у 83-100% випадків відзначають порушення нічного сну. Причинами розвитку депресії при органічних захворюваннях центральної нервової системи є патологічні зміни в мозку, пов'язані з певними нейрохімічними дефектами. Найбільш частою формою органічної депресії в неврологічній клініці є паркінсонізм (депресія зустрічається у 30-90% хворих на паркінсонізм).

В організмі людини більшість процесів мають перебіг з цілодобовою ритмікою. Зокрема, порушення сну прямо пов'язані з циркадіанними ритмами. У процесі зміни «швидкої» і «повільної» фаз сну відзначені коливання функціональних показників і тону автономної нервової системи, які характерні й протягом доби (зміна дня і ночі).

Доведено, що первинно-періодичним чинником, відповідальним за хроноархітектоніку організму людини, є світло: закономірна зміна дня і ночі, як і сезонні зміни довжини світлої частини доби відбуваються з певною ритмічністю. Для гоміотермних (теплокровних) тварин, у тому числі й для людини,

основним тригером є фотоперіод (тривалість добової і сезонної освітленості) [14, с. 311-328]. Даний факт зумовлений найбільшою стабільністю фотоперіоду щодо інших параметрів навколишнього середовища, а також збігом з головним зовнішнім періодичним чинником – обертанням Землі навколо Сонця.

Нейрофункціональну систему, що сприймає зміну тривалості добової і сезонної освітленості, називають фотоперіодичною системою головного мозку. Вона є складовою частиною хроноперіодичної системи організму. Закономірна динаміка умов освітлення відіграє важливу роль у регуляції періодичних явищ в житті представників органічного світу. Фотоперіодичні реакції виявлені в тій чи іншій формі практично у всіх видів тварин і у людини.

Еволюційно сформована фотоперіодична система організму включає в себе циркадіанний і циркануальний компоненти [13, с. 2297-2304]. Кожний з них здатний реагувати на зміну фотоперіоду. Протягом доби реагує циркадіанна частина, а на більш тривалу його динаміку (тривалість тижневої, місячної, сезонної освітленості) – циркануальна. Встановлено, що циркадіанні ритми задіяні в контролі циркануальних змін.

Навколдобовий (циркадіанний) ритм подібний на 24-годинний формат часу у нашому організмі, він регулює певні фізичні, психічні та поведінкові зміни. При порушенні навколдобового ритму організм намагається налаштувати і повернути його в нормальний стан [10, с. 567].

Зрушення циркадіанного ритму призводять до відчуття втоми протягом дня, відсутності бадьорості після пробудження, і, як це не парадоксально, до труднощів із засипанням. Виникає зміна апетиту, почуття сонливості протягом дня, головні болі, безсоння, відсутність денної бадьорості, хворобливість м'язів. Цей розлад виникає у людей, які літають між часових поясів, особливо на Захід, тому що потрібно лягти спати раніше, ніж потребує ваш організм. Для людини це важко. Якщо їхати на Схід, то виникає менше проблем, тому що лягати пізніше спати, поки організм не пристосувався до нового часового поясу, легше [5, с. 24; 6, с. 18]. Відповідна ситуація спостерігається й при переведенні годинників на «літній» чи «зимовий» час.

Синдром затримки фази сну характеризується тим, що людині важко прокидатися вранці, спостерігається нездатність заснути до пізнього вечора, більша продуктивність праці наприкінці дня, нічна бадьорість. Цей розлад характерний для людей з ніком «сова», які не можуть спати до пізнього вечора. Прокинувшись зранку такі люди не бажають йти на роботу або на навчання, але вони мають тенденцію бути дуже продуктивними вночі. Особливо схильні до цього зокрема підлітки і молоді люди, цим порушенням страждають приблизно сім відсотків молоді. Вважається, що цей синдром зумовле-

ний генетичними факторами, які впливають на ту частину мозку, яка управляє добовим ритмом.

Постійна робота в нічний час, коли більшість людей спить, може порушити хроноритм та належний сон. Трапляються труднощі в підтримці соціального життя, фрагментованість сну, відсутність бадьорості під час роботи, постійне недосипання. Можна налаштуватися на роботу в нічну зміну, але це вимагає дотримуватися регулярного сну, який допоможе встановити новий добовий ритм.

Синдром раннього сну характеризується надмірною сонливістю на початку вечора, безсонням, прокиданням удосвіта. Люди з цим синдромом засипають рано, прокидаються посеред ночі. Це змушує людину жити за іншим розкладом, ніж більшість інших людей. Надмірна сонливість на початку вечора, неспання вночі й удосвіта може перешкодити в соціальному житті та може негативно впливати на інших членів їх родини. На цей синдром перш за все страждають люди похилого віку.

Розлади 24-годинного ритму характеризуються нездатністю підтримувати постійний графік сну, надмірною сонливістю вдень, безсонням. Режим циклу сну/пробудження супроводжується переривчастим безсонням, раннім пробудженням і пізнім засипанням. Виникає надмірна втома. Зустрічається частіше у людей, які втратили зір, тому що вони не можуть сприймати світ. Світло допомагає мозку регулювати ритм. Цей розлад діагностується не часто, але може бути непереборним.

Десинхронози (розлади добового ритму) сну досить часто зустрічаються, супроводжуються певною симптоматикою і вимагають диференціальної діагностики клінічних проявів. Найчастіше розладу сну проявляються у вигляді неузгодженості періодів сну і фізичних та/або соціальних 24-годинних екологічних циклів. Найбільш поширеними порушеннями циркадіанного ритму сну є затримка фази засипання (у молоді й підлітків) і передчасна фаза засипання (у літніх людей), – ситуації, в яких період сну зміщується на більш пізній або ранній час, відповідно. Варто ці розлади завжди мати на увазі, так як вони можуть бути сплутані з безсонням і надмірною сонливістю. Існує цілий ряд можливих діагнозів, які представляють клінічний інтерес.

Висновки і пропозиції. У людини основним синхронізатором біологічного годинника залишається світло, але й застосування екзогенного мелатоніну у дозі 0,5 мг має суттєвий ефект щодо усунення порушень хроноструктури як циклу «сон-неспання», зокрема, так і багатьох інших функцій організму. Добовий ритм є дуже індивідуальним. Найбільш важливим кроком у регулюванні циклу сну-пробудження є дотримання послідовного графіку сну і відпочинку, чергування розумової та фізичної активності, здоровий спосіб життя.

Список літератури:

1. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: «Триада-Х», 2000. – 488 с.
2. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи / В.П. Пішак, О.І. Захарчук, О.В. Пішак. – Чернівці: Прут, 1997. – 270 с.
3. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П. Пішак, Р.С. Булик, І.І. Замо- роський, С.С. Ткачук – Чернівці, 2012. – 264 с.
4. Aging and the circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age / [Z.Y. Zhao, Y. Xie, Y.R. Fu et al.] // Chronobiol. Int. – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 1171-1182.
5. An American Academy of Sleep Medicine Review: Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. PDF, 24 pages. November 2007.
6. An American Academy of Sleep Medicine Review: Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder, and Irregular Sleep-Wake Rhythm. PDF, 18 pages. November 2007.

7. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J. Biol. Rhythms. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 291–303.
8. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders / [Sack Robert L; Auckley Dennis; Auger R. et al.] // An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep. 2007 November 1; № 30(11): – P. 1460–1483. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082105/. Accessed June 8, 2010.
9. Circadian Sleep Disorders, Other. Sleep Education.com. www.sleepeducation.com/Disorder.aspx?id=63. Accessed June 8, 2010.
10. Foldvary-Schaefer N. The Cleveland Clinic Guide to Sleep Disorders / N. Foldvary-Schaefer // New York: Kaplan Publishing, 2009. – 567 p.
11. Halberg F. Chronobiology: methodological problems / F. Halberg // Acta. Med. Rom. – 1980. – № 18. – P. 399–440.
12. Light at night: Mixed blessing! / [Terry Devitt, S.V. Medaris, David J. Tenenbaum et al.] // <http://whyfiles.org/2012/light-at-night-mixed-blessing/>
13. The photoperiod entrains the molecular clock of the rat pineal / [L. Engel, V. Lorezkowski, C. Langer et al.] // Eur. J. Neurosci. – 2005. – Vol. 21, № 8. – P. 2297–2304.
14. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management / N. Zisapel // CNS Drugs. – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 311–328.

Захарчук А.И.

Буковинский государственный медицинский университет

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАССТРОЙСТВ ХРОНОСТРУКТУРЫ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ И НАРУШЕНИЙ ЦИКЛА «СОН-БОДРСТВОВАНИЕ»

Аннотация

Проведены исследования расстройств хроноритмов и нарушений цикличности сна, которые встречаются в 45% людей и вызывают существенное ухудшение общего состояния здоровья популяции. Описаны клинические проявления десинхронозов и приведены средства коррекции.

Ключевые слова: биологические ритмы, сон, бодрствование, синдромы, биологические часы.

Zakharchuk O.I.

Bukovinian State Medical University

THE RELATIONSHIP OF CIRCADIAN RHYTHMS CHRONOSTRUCTURE DISORDERS AND VIOLATIONS OF SLEEP-WAKE CYCLE

Summary

The investigations of chronorhythms violation and cyclical sleep disorder, which occurring in 45% of people and cause significant deterioration of the general health in the population were conducted. We have described clinical manifestations of desynchronosis and given means of correction.

Keywords: biological rhythms, sleep, wakefulness, syndromes, biological clock.