

3. The Cag protein of *Helicobacter pylori* is translocated into epithelial cells in human gastric mucosa / S. Yamazaki, A. Yamakawa, Y. Ito [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187, no 2. – P. 334-337.
4. Attenuation of *Helicobacter pylori* CagA SHP-2 signaling by interaction between CagA and C terminal kinase / R. Tsutsumi, H. Higashi, M. Higuchi [et. al.] // *J. Biol. Chem.* 2003. – Vol. 278, no 6. – P. 3664-3670.
5. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites / H. Higashi, R. Tsutsumi, A. Fujita [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99, no 22. – P. 14428-14433.
6. Tsutsumi R. *Helicobacter pylori* CagA and SHP-2 tyrosine phosphatase // R. Tsutsumi, M. Hatakeyama // *Seikagaku.* – 2005. – Vol. 77, no 10. – P. 1269-1273.
7. Hatakeyama M. The role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric cancerogenesis / M. Hatakeyama // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 84, no 4. – P. 301-308.
8. A new determinante vaculating cytotoxin *Helicobacter pylori* - intermediated region associated with gastric carcinoma // J.L. Rhead, D.P. Letley, M. Mohammadi [et al.]. – *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133, no 3. – P. 926-936.

Пішак В. П.

доктор медичних наук, професор

Кривчанська М. І.

асистент

Шумко Н. М.

кандидат медичних наук, доцент

Хоменко В. Г.

кандидат медичних наук, доцент

Волошин В. Л.

викладач

кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки

Буковинського державного медичного університету

м. Чернівці, Україна

РОЛЬ ХРОНОРИТМІВ У ХАРАКТЕРИСТИЦІ ЖИВОГО

Ритмічність є однією з кардинальних закономірностей всесвіту. Біологічні ритми різноманітні і охоплюють всі рівні організації життя – від клітинного до популяційного. Так звані фізіологічні ритми – робочі цикли функціонування клітин, органів і систем організму – являють собою спосіб реалізації відповідних фізіологічних функцій. Але існує особливий клас біологічних ритмів – циркаритми, і, перш за все, найбільш вивчені з них циркадіанні ритми – природа яких дещо інша.

Хрономедицина – це наука майбутнього. Ще у далекому 1959 році американський хронобіолог F. Halberg увів поняття циркадного (білядобового) ритму. Цей ритм є видозміненням добового ритму з періодом 24 години, він

протікає у сталих умовах, зокрема, при постійній темряві і належить до, так званих, вільноплинних ритмів, які володіють не нав'язаним їм зовнішніми умовами періодом. Такі ритми вважають уродженими, ендогенними, обумовленими властивостями самого організму [1].

Дещо пізніше, у 1986 – 1996 рр Ф. Халберг із односторонніми запропонували термін «хроном». Хроном являє собою повний об'єм алгоритмічно передбачуваної часової структури генетично закодованої фізіологічної функції або системи, яка синхронізована з довкіллям та може еволюційно змінюватися. Тобто, хроном – це генетично обумовлена закодована часова структура: а) багаточастотних ритмів; б) трендів росту, розвитку та зрілості; в) розвитку вікової функції з вираженими змінами в початковому та пізньому періодах життя людини [3].

Існують і інші види біологічних ритмів. Зокрема, «ультрадіанні» ритми з періодами від 20 хвилин до 2 годин. Вони притаманні багатьом процесам клітини: синтезу білка і його етапів – аміноацилювання і включення амінокислот, секреції, активності ферментів, концентрації АТФ та інших аденілатів, поліамінів тощо. Вони знайдені у бактерій, одноклітинних і в клітинах різних хребетних та безхребетних тварин, а також у рослин.

Людина, як і будь-який біологічний об'єкт, посідає чільне місце у складній системі біоритмів, від коротких – на молекулярному рівні, до глобальних, пов'язаних із річними змінами сонячної активності. В організмах усіх еукаріот існує потужна функціональна система, яка розташована на всіх рівнях організації живого організму, здатна генерувати коливання власної активності з частотами, які наближені до частот основних зовнішніх геофізичних циклів (добових, місячних, річних), а також синхронізувати власну активність із зовнішніми ритмічними змінами. Така система отримала назву хроноперіодичної.

Усі біологічні ритми суворо підпорядковуються головному водю, розташованому в супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса. Їхній молекулярний механізм утворюють «годинникові» гени (*Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal1/Mor3, Tim* та ін.). Показано, що світло напряму впливає на роботу тих із них, що забезпечують циркадіанний, чи білядобовий, ритм.

Наші дослідження показали ритм продукції мелатоніну епіфізом мозку, який носить чіткий циркадіанний характер: у темний період доби його концентрація у крові в 5-10 разів вища, ніж вдень. Його рівень починає підвищуватися у вечірній проміжок доби, сягаючи максимуму о 02.00 – 04.00 год ночі, а потім поступово спадає і з 07.00 год до 20.00 год залишається низьким [2, 37-53]. Серед чинників, здатних пригнічувати продукцію даного індолу є: яскраве освітлення, електромагнітні поля, нікотин, кава, деякі фармакологічні засоби (допамін, бензодіазепіни, антагоністи кальцію, анаприлін та ін.).

Спектр фізіологічних функцій, притаманних мелатоніну надзвичайно широкий. Мелатонін здійснює корекцію ендогенних ритмів щодо екзогенних ритмів довкілля. Біоритмологічна функція його забезпечується безпосередньою дією на клітини-мішені та модулювальним впливом на секрецію інших гормонів і біологічно активних речовин, концентрація яких змінюється залежно від періоду доби [5, 5-8]. Так, мелатонін здатний пригнічувати викид адренкортикотропного гормону, зменшувати концентрацію стресового

гормону кортизолу. Порушення кількісної продукції даного індолу і її ритму призводить спочатку до виникнення десинхронозу, за яким спостерігається виникнення органічної патології [4, 4-6]. Мелатоніну притаманний значний вплив на регулювання циклу сон – неспання та температури тіла. Цей гормон полегшує процес засинання, з чим пов'язане його використання в медичній практиці, як ефективного снодійного засобу, який не порушує формулу сну, а лише поліпшує його якість. З настанням темряви його концентрація в крові підвищується та викликає відчуття легкої сонливості та втоми. Подальше підвищення вмісту мелатоніну в епіфізі мозку і крові підтримує необхідну глибину сну. За кілька годин до прокидання його рівень в крові досягає максимуму. У цей час сон людини найбільш глибокий, а температура тіла мінімальна. Нещодавнє дослідження у Сполучених Штатах Америки показало, що понад 67% дітей та підлітків країни страждає на ту чи іншу форму безсоння. Доповнення мелатоніном основної схеми лікування антидепресантами дозволило покращити якість сну у понад 81% респондентів, у 72% зменшило тривожний стан та у 78% покращувало настрій.

Пори року та денна фізична активність мають величезний вплив на фізіологію живих організмів, включаючи також імунний статус. Імунна система отримує безліч сигналів ззовні, одними з них є світлові стимули. Доказом впливу мелатоніну на імунну систему є присутність мелатонінових рецепторів (MT1 та MT2 типів) на імунокомпетентних клітинах вилочкової залози і селезінки, периферійних імунокомпетентних клітинах (лімфоцити, нейтрофіли). Мелатонін, володіючи антиоксидантною дією, через ядерні рецептори (ROR, RZR та ін.) також може опосередковано впливати на імунну систему. Він стимулює вироблення цитокінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2 тощо) і інтерферону, підсилюючи цитотоксичну функцію NK-клітин, а також здатний покращувати антигенну презентацію макрофагів селезінки Т-клітинами, що визнається важливим компонентом його імуностимулювальної активності.

Імуностимулювальний вплив мелатоніну може являти собою вторинний феномен через конкурентні відносини з гормонами кори надниркових залоз, адже глюкокортикоїдам притаманна імунодепресивна активність, котра полягає в пригніченні клітинного і тканинного імунітету. На користь взаємозв'язку мелатоніну та імунної системи свідчать також добові ритми змін кількості нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів у кровотоці з максимумом у темний період доби, а також сезонні ритми активності імунної системи.

Серією досліджень науковців Буковинського державного медичного університету доведено, що мелатоніну притаманні властивості зменшувати вплив гострого стресу на нирки. В експериментах показано, що при уведенні мелатоніну в дозі наближеній до фізіологічної за одну годину до моделювання іммобілізаційного стресу, а також під час стресу, він здатний значно покращувати показники основних ниркових функцій. Підтвердженням цьому слугують дані біохімічних, гістологічних досліджень [6, 38-42].

Аутоімунні захворювання людини також не залишаються поза «увагою» епіфіза мозку. Зокрема, клінічні дослідження показали ефективність уведення мелатоніну пацієнтам, котрі страждають на тяжкі форми екземи. Хороші клінічні результати співпадали з нормалізацією імунного статусу у вигляді зростання абсолютного і відносного числа Т- і В-лімфоцитів і підвищення

плазмової концентрації, що мелатонін володіє здатністю активувати імунні клітини і обмежувати цитокинові механізми розвитку запалення, продукцію NO. Дані механізми залучені у процес синовіального запалення при ревматоїдному артриті і досягають піку концентрації вранці, у той час як рівень мелатоніну сягає найменших значень. Ранні ранкові симптоми ревматоїдного артрити можуть бути пояснені дисбалансом між вмістом мелатоніну і кортизолу. Ранкове зниження концентрації кортизолу і підвищення нічної продукції мелатоніну є важливим чинником маніфестації симптомів захворювання.

Показано позитивний вплив мелатоніну на систему NO у підтриманні нормального рівня активності пресорних систем – адренергічної і ренін-ангіотензинової. З'ясовано, що хронічне інгібування NO-синтази і, відповідно, зменшення продукції NO призводить у щурів до активації цих пресорних систем, що проявляється підвищенням у крові рівня норадреналіну, адреналіну, реніну і розвитком стійкої гіпертензії, уведення ж екзогенного мелатоніну у фізіологічній дозі призводить до протилежних явищ.

Перспективним є застосування мелатоніну в практиці кардіологів. Експерименти показали, що при модельованому уведенням ізопроterenолу інфаркті міокарда в щурів, мелатонін у дозі 10 мг/кг маси тіла здатний попередити більшість змін у тканинах міокарда, а саме – зменшити креатинін кіназу-МВ, лактат дегідрогеназу, аспартат трансаміназу і аланін трансаміназу. Протективний ефект мелатоніну потенціюється шляхом активації ендогенних антиоксидантних систем.

Література:

1. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия / [Агаджанян Н.А., Петров В.И., Радыш И.В., Краюшкин С.И.]. – Волгоград : Изд-во Вол ГМУ, 2005. – 336 с.
2. Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодичности системы мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 37-53.
3. Мелатонин в норме и патологии / [Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. и др.]. – М. : Медицина, 2004. – 308 с.
4. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмічній організації фізіологічних функцій / В.П. Пішак // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 4-6.
5. Пішак В.П. Механізми участі шишкоподібної залози у забезпеченні циркадіанної ритмічності фізіологічних функцій / В.П. Пішак, Р.Є. Булик // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 5-8.
6. Шумко Н.М. Хроноритмічна організація функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози / Н.М. Шумко // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 1 (87). – С. 38-42.