

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-092:612
© Ф.С. Датиева, 2021

Ф.С. Датиева

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНОАДАПТАЦИИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА

*Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский
научный центр РАН, г. Владикавказ*

Цель исследования: изучить состояние проблемы хроноадаптации организма человека к суточным и сезонным циклам на основе анализа литературы.

Материал и методы. В обзоре изучены результаты исследований 11 русскоязычных (РИНЦ) и 36 зарубежных (PubMed) научных источников о роли генетически детерминированных структур, регулирующих 12-тичасовые, циркадианные (суточные) и цирканнуальные (годовые) биоритмы организма человека, определяющие временную организацию организма человека.

Результаты и обсуждение. Автономная клеточная регуляция обусловлена саморегулирующимися молекулярными генераторами ритма (осцилляторами) – циркадными генами, которые определяют суточную и сезонную перестройку организма человека при изменении фотопериода под влиянием гипоталамуса и pars tuberosalis гипофиза. Под влиянием «биологических часов» клетки организма способны адаптироваться к циклическим процессам и стрессорам, могут предвидеть их и перестраиваться. Нарушение согласованной работы «биологических часов» приводит к дезадаптации, формированию нарушений метаболизма, сердца, сосудов и нервной системы.

Заключение. Таким образом, изучение влияния закономерностей адаптации физиологических функций в течение определенного отрезка времени (сутки, сезоны года) при изменениях внешнего воздействия (фотопериода) позволяет глубже понимать этиопатогенез заболеваний и открывает новые возможности для хрономедицины.

Ключевые слова: адаптация, сезонные ритмы, фотопериод, циркадные гены, циркадианные ритмы, pars tuberosalis.

F.S. Datieva

CURRENT ASPECTS OF HUMAN CHRONOADAPTATION AND DESADAPTATION

Purpose: to analyze highlight previous and recent literature studies of chronoadaptation problem of the human body by daily and seasonal cycles.

Material and methods. The review examines the results of 11 RSCI and 36 PubMed scientific sources by the role of genetically determined structures that regulate the 12-hour, circadian (daily) and circannual (annual) biorhythms of the human body.

Results and discussion. The autonomous cellular regulation is caused by self-regulating molecular rhythm generators (oscillators) – circadian genes. They determine the diurnal and seasonal changes in photoperiod changes under the influence of the hypothalamus and pars tuberosalis of the pituitary gland. Cells-organs-organisms of mammals and humans under the influence of the «biological clock» are able to adapt to cyclic processes and stressors, can anticipate them and reform. The disturbance of the coordinated work of the «biological clock» leads to disorders of adaptation, the formation of metabolic disorders, cardiovascular diseases and pathology of the nervous system.

Conclusions. Thus, the study of the influence of the laws of adaptation of physiological functions during a certain period of time (day, seasons), with changes in environment (photoperiod), allows a deeper understanding of the etiopathogenesis of diseases, and, therefore, novel therapeutic opportunities for circadian medicine.

Key words: adaptation, circadian genes, circadian rhythms, pars tuberosalis, photoperiod, seasonal rhythms.

Совершенствование научной методологии в изучении взаимодействия организма человека и окружающей среды развивает междисциплинарное направление в медицине, основным вектором которого становится понимание физиологических аспектов регулирования организма под влиянием естественных факторов среды. Таким направлением стали хронобиология и хрономедицина, изучающие живые биологические системы с позиции их временной организации, основанной на математической теории колебаний [1-4]. Человеческий организм как часть биоценоза планеты подчиняется циклической (временной) организации физиологических функций, то есть связан с изменением астрономических циклов Земли, Солнца, Луны [5-7], а излучение Солнца выступает как источник энергии и в качестве генотоксического стрессора, который ока-

зывает мощное «эволюционное давление» на светочувствительные формы жизни [8].

Цикличность в организме представлена биологическим ритмом (БР), как структурным компонентом биологического процесса. Он имеет ритмичные изменения степени интенсивности во времени, является одним из свойств живых объектов и выявлен на всех уровнях ее иерархии – от молекулярного до биосферного [9], обеспечивая «предвидение» и адаптацию организмов к факторам окружающей среды. Биологические ритмы в 1977 году основатель хронобиологии Ф. Халберг классифицировал по величине периода (повторяемости) во времени суток, сезонов года, лет. Наиболее изучены циркадианные (суточные) ритмы с периодом повторяемости, равным 24 ± 4 часам, они обеспечили выживаемость живых систем на планете Земля. Цир-

кадианные ритмы тканей и функций организма регулируются системой «циркадных часов», представленной различными уровнями.

Дж. Холлом, М. Росбашем и М. Янгом (2017) получена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие первого гена (1984), определяющего «биологические часы» в клетках *Period* [10], позже изучены другие гены человека, отвечающие за периодичность. Тем не менее до настоящего времени открытыми остаются вопросы о взаимодействии этих генов в организме с механизмами их эпигенетической регуляции [11].

В реализации циркадной (суточной) организации в первую очередь имеет значение автономная клеточная регуляция, которая обусловлена саморегулирующимися молекулярными генераторами ритма (осцилляторами). Самостабилизация достигается активирующими (гены *CLOCK/NPAS2*, *BMAL1*, *RORs*) и нейтрализующими (гены *PERIODs*, *CRYPTOCHROMEs*, *REV-ERBs*) петлями [12], которые подстраиваются к внутренним и внешним факторам среды. Петли обратной связи накладываются на базовую структуру клетки, регулируя ее осцилляторы. Клеточные осцилляторы синхронизируются супрахиазматическим ядром гипоталамуса (СХЯ) под действием суточного и сезонного фотопериодов. Осуществляется периферическая регуляция, связанная с функцией органа или ткани, например, с приемом пищи [13].

Циркадные «часы» через два сигнала (центральный и периферический) обеспечивают циркадный ритм регуляции физиологических процессов [14]. В течение дня под действием СХЯ гипоталамуса происходит активация нейроэндокринно-иммунной системы (НЭИМ-системы): в утренние часы повышаются синтез и секреция в гипоталамусе и гипофизе, затем через несколько часов растет уровень гормонов периферических желез, повышается системное артериальное давление (АД), увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС), что наряду с другими изменениями обеспечивает поэтапную подготовку организма к периоду бодрствования.

Объединяя циркадный нейросенсорный контур с периферическими часами, СХЯ гипоталамуса контролирует синтез и суточную секрецию глюкокортикоидов, синхронизирует периферические «часы» печени и почек с центральными [15], при этом основную роль в регуляции ритмов, в т.ч. обмена веществ [16], у дневных млекопитающих и человека играет гормон мелатонин (М), вырабатываемый эпифизом в ночное время.

Супрахиазматическое ядро и шишковидная железа – пейсмекеры, координирующие БР с циклами среды. Однако, к примеру, циклы печени зависят и от режима питания, так что прием пищи, ограниченный определенными часами суток, быстро уводит метаболизм от регуляции СХЯ [17]. Эта способность периферических клеточных «часов» игнорировать центральное управление дает функциональную пластичность периферическим органам, обеспечивает адаптацию и вызывает специфические физиологические реакции в течение дня в зависимости от образа жизни человека.

Периферические часы влияют на центральные отделы мозга через гормоны и метаболиты. Например, диета с высоким содержанием жиров (HFD) снижает амплитуду двигательных ритмов у мышей [18]. Некоторые гормоны (фактор роста фибробластов 21 (FGF21), грелин, лептин, инсулин, глюкагоноподобный пептид 1) способны передавать управляющие сигналы центральным «часам» мозга [19]. FGF21 прямо действует на СХЯ, подавляя физическую активность и меняя циркадное поведение при голодании [20]. Таким образом, метаболиты участвуют в регуляции циклов между центральными и периферическими структурами.

Исследования белковых нейромедиаторов показали, что в реализации цикла сон/бодрствование играют роль орексиновые нейроны, регулирующие днем моноаминергические и холинергические нейроны [21]. Активация нейронов орексина вызывает быстрый переход от медленного или быстрого сна к бодрствованию через орексиновые рецепторы 2-го типа из фазы медленного сна и стабилизации бодрствования, а рецепторы 1-го типа участвуют в подавлении фазы быстрого сна. В эксперименте нарушение передачи сигналов орексиновых нейронов нарушает переход между состоянием сна и бодрствованием у мышей [21].

В «гармонику» циркадных ритмов встраиваются БР с меньшей периодичностью – 12-, 8- и 4-часовые колебания, что соответствует 2-, 3- и 6-й «гармоникам» циркадного ритма [22]. Одним из примеров 12-часового ритма является фермент глюкокиназа, участвующий в метаболизме глюкозы в печени. Ранее считали, что экспрессия mRNA этого фермента находится под контролем циркадной ритмики, сегодня доказано, что он представлен 12-часовыми и 8-часовыми колебаниями [23]. В организме млекопитающих ученые выявили более 200 генов, работающих

в 12-часовом режиме [24]. Пики их активности приходится на время астрономического «рассвета» и «заката».

Изучение пиков экспрессии генов гепатоцитов у мышей показало наличие более 760 доминирующих 12-часовых генов. Сформулирована гипотеза – «периферические ткани обладают собственными 12-часовыми «часами», что помогает синхронизировать 12-часовой метаболический гомеостаз, при этом одним из факторов регуляции этих ритмов считается температура (дневная, ночная)» [25]. Есть гипотезы от «саморегуляции» до регуляции циркадными ритмами или даже независимой от циркадного цикла регуляцией, но большее значение все-таки принадлежит метаболической регуляции.

Другим значимым фактором, управляющим биоритмологической структурой циркадных и сезонных ритмов, является фотопериод (ФП) – продолжительность светового дня в течение года, который реализует сигналы управления с высокой степенью прогнозирования, что используется организмом млекопитающих и человека в рамках сезонной адаптивной программы в соответствии с сезоном года [25]. Эти ритмы называются цирканнуальными, которые впервые описаны у млекопитающих 60 лет назад (Pengelley and Fisher, 1957). Важность понимания влияния этих ритмов на здоровье человека как никогда актуальна именно сегодня, когда в программе развития РФ стоит освоение Севера.

Достижение определенных концентраций мелатонина необходимо для фотопериодического контроля сезонных репродуктивных и метаболических реакций, однако невозможно объяснить множество сезонных реакций эффектами только этого гормона. Многолетнее изучение внутренних процессов генерации годового цикла привело к обнаружению механизмов и анатомических структур, ответственных за сезонную перестройку и было доказано, что *pars tuberalis* (PT) гипофиза является основной структурой мозга, которая действует у млекопитающих и человека как первичный преобразователь фотопериодической активности. *Pars tuberalis* представлена выростом в форме листа вокруг ножки гипофиза, но до настоящего момента функционально малоизучена.

S. Wood с соавт. [26] идентифицировали надежный молекулярный маркер – хромогранин А (CHGA), который локализован в секреторных гранулах у PT-специфических тиреотрофов и находится в разной (сезонной) степени экспрессии. Возникла гипотеза, в соответ-

ствии с которой клетки тиреотрофа (PT гипофиза) млекопитающих существуют в одном из двух состояний (активность-пассивность) посредством синтеза метаболитов, при которой PT действует как автономный для клеток таймер, «показывающий годовой цикл бинарного переключения клеточного фенотипа», последний управляет физиологическими сезонными ритмами организма. Идентифицирован ряд секреторных продуктов, включая нейрокинин А (NKA), изоформы фактора роста эпидермиса сосудов (VEGF) и производные эндоканабиноидов (ENDcans), которые потенциально действуют как паракринные сигналы между PT и другими клетками мозга, участвуя в регуляции годового цикла.

Соседние клетки – танициты, расположенные в эпендимальной стенке третьего желудочка головного мозга, действуют так же, как предполагаемые центральные цирканнуальные (годовые) «пейсмейкеры». Это подтверждено на молекулярном уровне – эпигенетически регулируется циклическое ремоделирование хроматина, который определяет, являются ли изучаемые гены круглогодичного таймера транскрипционно активными или нет в течение летнего и зимнего фенотипов [27]. На основе этих фактов высказана гипотеза, согласно которой стволовые клетки в эпендимальной паренхиме, являясь звеном гипоталамического контроля цирканнуальных циклов, управляют волнами нейрогенеза.

Сегодня определен ряд признаков (особенностей) цирканнуальных (годовых) ритмов, в основе управления которыми лежит фотопериод [27]:

1. Наследственно обусловлены, реализуются на протяжении жизненного цикла при оптимальных для существования условиях.
2. Существует экспериментально доказанный «период автономной работы» (tau. (tau, англ.), который длится менее года (10-11 месяцев), спектр вариации выше, чем у циркадных ритмов.
3. «Температурная компенсация» – «тау» практически не зависит от температуры.
4. Годовые ритмы увлекаются «пейсмейкерами» (zeitgebers), например, фотопериодом, давлением «социума» и пищевыми циклами, характеризуются фазозависимыми кризисными восстановлениями, включая переходные процессы.

5. Цирканнуальные ритмы регулируют широкий спектр физиологических и поведенческих процессов.

Некоторые исследователи считают, что существуют даже цирканнуальные типы хро-

нотипов, наподобие «жаворонков» и «сов». Данная концепция применима и к человеку. Выявлены статистически значимые сезонные изменения функции генов, связанных с физиологией и предрасположенностью к болезням [27,28]. Анализ экспрессии мРНК в моноцитах периферической крови и биоптатах жировой ткани человека в разных этнических группах показал, что 23% генома имеют значительные сезонные различия с двумя противофазными паттернами, один набор генов активизировался летом, а другой, примерно равный ему – зимой [28]. К сожалению, сегодня нет научно-технического способа оценить, как эти гены регулируются врожденным циклическим таймером. Тем не менее полагают, что сезонная ритмическая организация похожа по иерархии на суточную (циркадную) с центральными (гипофиз) и периферическими пейсмекерами, которые могут иметь характеристики автономности.

Выдвинута гипотеза о том, что одни и те же структуры мозга регулируют и годовую, и суточную ритмику, работая одновременно и в значительной степени независимо. Предпочтительна теория, при которой поддержка годовой цикличности генерируется циклической эпигенетической регуляционной структурой хроматина (ДНК и гистоновые белки), что вызывает колебания между двумя стабильными рабочими состояниями – субъективным «летом» и субъективной «зимой», включая переходные периоды (весна, осень).

Так, если возвратиться к тиреотрофу, выделены 2 фракции тиреотропного гормона (ТТГ): одна синтезируется в Pars tuberalis гипофиза (PT-TSH), другая – в Pars distalis (PD-TSH). PD-TSH модифицирован сульфатированными N-гликанами и быстро метаболизируется в печени. PT-TSH является «провесенным» гормоном, регулирующим сезонное размножение у млекопитающих [29]. Свет воспринимается сетчаткой глаза, информация передается в шишковидную железу через СХЯ, в котором находится циркадный пейсмейкер. Обычно профиль секреции мелатонина в эпифизе с четким циклом день/ночь определяет выработку ПТ-ТТГ. Весной PT-TSH, индуцированный удлинением суток, действует на эпэндимные клетки в гипоталамусе, управляя экспрессией дейодиназы 2, которая кодирует ТН-активирующий фермент, последний превращает прогормон T_4 в биоактивный T_3 , тем самым передавая сигнал о начале весеннего сезона. Чтобы избежать функционального перекрестного взаимодействия с TSH, производным pars distalis (PD-

TSH), который влияет на метаболизм, регулируя ось гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа, PT-TSH проявляет отчетливое посттрансляционное гликозилирование. PT-TSH содержит тканеспецифические N-гликаны и образует комплекс макро-TSH с иммуноглобулином G (IgG) и альбумином в кровотоке, что приводит к потере биоактивности и предотвращению сезонной гиперактивности щитовидной железы.

Суточная и сезонная ритмичность обуславливает амплитуду адаптивного резерва ритмов, включая подготовку к смене суток, сезонов, и сопровождающего их диапазона температуры, давая преимущество в процессе выживания [30]. Вместе с тем избыточная активация этих механизмов, сдвиг во времени, рассогласование между осцилляторами и функциональными системами (десинхроноз) создают условия для развития стресса, стресс-ассоциированной патологии и дезадаптации (дизрегуляции). Определение особенностей дизрегуляции актуально для диагностики и прогноза развития патологии, прямо коррелирует с функциональностью физиологических систем, отражает напряжение регуляции НЭИМ-системы, что позволяет говорить о формировании доклинической стадии болезни [31]. Дизрегуляция БР определяет патогенез различных заболеваний и старения. Она сопровождается затуханием экспрессии 24-х и для 12-часовых ритмов [32].

Если адаптацию рассматривать как морфофункциональное выражение взаимоотношений между организмом и средой, познаваемое в их временной динамике [33], то в формировании адаптивного порога и дезадаптации большую роль играет морфофизиологический и хронофизиологический статус [34], так как «адаптация и стресс реализуются в колебательном режиме» [35]. По мнению И.Е. Оранского (1988), достаточная адаптация определяется широким размахом (амплитудой) циркадианной ритмики и характеризуется суточным хроноалгоритмом функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) [36].

Адаптация и циркадная активность актуальны для электрофизиологических параметров и сократимости миокарда. Например, чувствительность к кальцию миозин-АТФазы увеличивается в течение активного периода, и эта разница между днем и ночью отсутствует после генетического нарушения циркадных часов в кардиомиоцитах [37]. Оценка экспрессии генов методами биоинформатики показывает, что гены, демонстрирующие вари-

ции в зависимости от цикла день/ночь в сердце, объединяются во множество биологических функций, начиная от клеточного роста и ремоделирования миокарда и заканчивая транскрипцией, трансляцией и передачей клеточных сигналов.

Сегодня известна концепция, согласно которой клетки – органы – организмы не только способны адаптироваться к стрессовым факторам, но предвидят их и перестраиваются [38]. Известны работы, когда у человека или животного искусственно удлиняют суточный цикл до 28 часов (принудительная десинхронизация), а циклы сердечно-сосудистой системы остаются на уровне 24-часового цикла [38].

Любая дезадаптация определена специфической или неспецифической перестройкой ритмов. От ее длительности зависит масштаб хронобиологического десинхронизма. В формировании экстренных неспецифических адаптивных реакций организма главное значение имеют нервная и эндокринная системы, реализующие свои эффекты через изменение работы органов кровообращения, дыхания, системы крови и др. [39].

Образ жизни современного человека сопряжен со смещением циркадных ритмов из-за нарушения режима дня в рабочие и выходные дни, а также частого воздействия синего света от гаджетов в ночное время. Это состояние, называемое социальным джетлагом, приводит к нарушению сна и обмена веществ, т.е. к дезадаптации [40]. Для исключения этого эффекта рекомендовано динамическое освещение, имитирующее циркадные (природные) колебания света, в качестве профилактической стратегии для улучшения параметров сна [41]. Целый ряд эпидемиологических наблюдений показывает причинную роль циркадного дисбаланса, связанного со световым «загрязнением», в метаболической дисрегуляции. У здоровых людей после контролируемого нарушения циркадного ритма наблюдали признаки преддиабета, характеризующиеся нарушенным гомеостазом глюкозы, снижением функции инсулина и общим снижением расхода энергии [42]. Была доказана генетическая связь между метаболическим синдромом и однонуклеотидными полиморфизмами в генах «часов» *Npas2* и *Per2* [43]. Мутация гена мелатонинового рецептора (*MTNR1B*) связана с диабетом 2-го типа и ожирением [44].

Так, при изучении частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) утром, особенно при смене сезонов, были представлены доказательства взаимосвязи с ритмической экспрес-

сией основного ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), что определяет низкий уровень активности фибринолиза ранним утром [45].

Изучение биоритмологической регуляции организма человека привело к формированию Е. Навс с соавт. (1974) хронотерапевтического подхода, в основе которого было предложено повышение качества терапии с учетом фактора времени, что позволило снижать эффективные дозы лекарств, частоту и выраженность нежелательных эффектов, стабилизировать течение заболевания. Успешно используются хронобиологические знания в кардиологии. Так, немногочисленные рандомизированные исследования показали, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина более эффективны при их приеме вечером [46].

Среди нарушений адаптации мозга, связанных с фотопериодом, изучаются биполярные расстройства (БПР) – тяжелые психические нарушения с гетерогенными клиническими проявлениями и многофакторными причинами развития [47]. Этиология БПР включает взаимодействие между генетическими факторами и влиянием окружающей среды. Нарушения циркадного ритма в патогенезе БПР можно диагностировать с помощью актиграфии и анкетирования (ритмы сна, секреция мелатонина и кортизола, температура тела). Подчеркивается ассоциация БПР с аномалией инфраничных ритмов (циклов с периодом >24 ч), особенно при анализе сезонных поведенческих и физиологических ритмов. Выявлен сезонный паттерн возникновения эпизодов изменения настроения при БПР, которым страдают около 25% пациентов с биполярной депрессией и 15% с маниакальными эпизодами. Сезонные пики госпитализаций с БПР наблюдаются во всем мире. Пик госпитализаций с маниакальными эпизодами приходится на весну/лето, плюс небольшой осенний пик, основной пик депрессивных эпизодов приходится на позднюю осень/начало зимы с небольшим летним пиком. При БПР выявлены сезонные вариации симптомов: когнитивные функции, психотические симптомы, агрессивность и суицидальность. Присутствие сезонности в клинике БПР связано с более тяжелым клиническим профилем: ранний возраст начала, большее количество эпизодов, быстрые циклы и большее количество расстройств пищевого поведения. В патогенезе важную роль играют нарушения цикличности выработки нейротрансмиттеров: вазоинтестинального пептида,

аргинин-вазопрессина, ГАМК. У таких пациентов выявлена гиперчувствительность секреции мелатонина в ответ на свет. Эта избыточная реакция на свет может указывать на уязвимость пациента к сезонным фотопериодическим изменениям.

Среди БПР выделены сезонные аффективные расстройства (САР), синдром, характеризующийся депрессивными эпизодами, которые возникают ежегодно осенью и зимой. САР поражает от 1,4 до 9,7% населения в Северной Америке, от 1,3 до 3,0% в Европе и от 0 до 0,9% в Азии. Пациенты с БПР страдают депрессивным настроением, нарушением циркадного ритма, социальной изоляцией и изменениями аппетита и массы тела. Генетические факторы (мутации в циркадном гене *Per3*), широта и фотопериоды связаны с распространенностью САР. Предполагается, что причиной синдрома является фотопериодический механизм, подобный механизму, лежащему в основе сезонного воспроизводства. Пациенты с САР проявляют пониженную светочувствительность зимой. Лечение ярким светом подобное летнему, является эффективной терапией для обращения симптомов [29].

В условиях Севера организм человека, приехавшего из низких широт, сталкивается с сезонной асимметрией, более выраженной в зимний и летний сезоны года. Нарушение привычного фотопериодизма сопровождается изменением структуры суточных и цирканнуальных ритмов, формированием десинхронозов с развитием артериальной гипертензии и других нарушений в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, понимание механизмов регуляции и дизрегуляции физиологических процессов в динамике внешней (фотопериод, температура) среды может приблизить используемые технологии терапии и формирование саногенеза к принципам современной персонализированной медицины, так как изучение универсальных законов адаптации организма позволяет глубже понимать этиопатогенез заболеваний и, следовательно, эффективно лечить и предупреждать их. Особенно актуальным это становится в условиях «искусственной» внешней среды современного человека, когда заложенные генетически, программы управления и адаптации сталкиваются с новыми условиями жизнедеятельности.

Сведения об авторе статьи:

Датиева Фатима Сергеевна – д.м.н., директор Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН. Адрес: 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47. E-mail: faaroo@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Halberg, F. Chronobiology in 1975 / F. Halberg // *Chronobiologia*. – 1976. – Vol. 3, № 1. – P. 1-11.
- Ашофф, Ю. Биологические ритмы: в 2-х т. / Ю. Ашофф. – М.: Мир, 1984. – Т. 1: пер. с англ. – 414 с.
- Питтендрей, К. Циркадные ритмы и циркадная организация живых систем / К. Питтендрей // *Биологические часы*. – М.: Мир, 1964. – С. 263-306.
- Хроноархитектура биоритмов и среда обитания / Н.А. Агаджанян [и др.]. – Тюмень, Изд-во: Тюменский государственный университет. – 1998. – 168 с.
- The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging / D. Gubin [et al.] // *In Vivo*. – 1997. – Vol. 11, № 6. – P. 485-494.
- Романов, Ю.А. Временная организация биологических систем / Ю.А. Романов // *Биологические ритмы*. – М.: Медицина, 1980. – С.10-56.
- Хронобиология и хрономедицина: руководство / под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
- Kim, Y.H. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: a matter of time and space / Y.H. Kim, M.A. Lazar // *Endocr. Rev.* – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 707-732.
- Kuhlman, S.J. Introduction to Chronobiology / S.J. Kuhlman, L.M. Craig, J.F. Duffy // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. a033613.
- Bargiello, T.A. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila* / T.A. Bargiello, F.R. Jackson, M.W. Young // *Nature*. – 1984. – Vol. 312. – P. 752-754.
- Circadian oscillations of protein-coding and regulatory RNAs in a highly dynamic mammalian liver epigenome / C. Vollmers [et al.] // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 833-845.
- Takahashi, J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock / J.S. Takahashi // *Nat. Rev. Genet.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 164-179.
- Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues / L.S. Mure [et al.] // *Science*. – 2018. – Vol. 359, № 6381. – P. eaao0318.
- Circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine / R. Zhang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2014. – Vol. 111, № 45. – P. 16219-16224.
- Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome / A.B. Reddy [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 1478-1488 <https://doi.org/10.1002/hep.21571>.
- Karamitri, A. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity / A. Karamitri, R. Jockers // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 105-125.
- Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding / K.A. Stokkan [et al.] // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 490-493.
- High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // *Cell Metab.* – 2007. – Vol. 6, № 5. – P. 414-421.
- Challet, E. The circadian regulation of food intake / E. Challet // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, № 7. – P. 393-405.
- FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system / A.L. Bookout [et al.] // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 9. – P. 1147-1152.
- Tsuneki, H. Chronopathophysiological implications of orexin in sleep disturbances and lifestyle-related disorders / H. Tsuneki, T. Wada, T. Sasaoka // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 186. – P. 25-44.

22. Zhu, B. A cell-autonomous mammalian 12 hr clock coordinates metabolic and stress rhythms / B. Zhu // *Cell Metab.* – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 1305–1319.e9.
23. Zhu, B. Unveiling «Musica Universalis» of the cell: a brief history of biological 12-hour rhythms / B. Zhu, C.C. Dacso, B.W. O'Malley // *J. Endocr. Soc.* – 2018. – Vol. 2, № 7. – P. 727–752.
24. Harmonics of circadian gene transcription in mammals / M.E. Hughes [et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. e1000442.
25. Buhr, E.D. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators / E.D. Buhr, S.H. Yoo, J.S. Takahashi // *Science.* – 2010. – Vol. 330, № 6002. – P. 379–385.
26. Wood, S. The pars tuberalis: the site of the circannual clock in mammals? / S. Wood, A. Loudon // *General and Comparative Endocrinology.* – 2018. – Vol. 258. – P. 222–235.
27. Lincoln, G. A brief history of circannual time / G. Lincoln // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2019. – Vol. 31, № 3. – P. e12694.
28. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology / X.C. Duplico [et al.] // *Nature Communications.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7000.
29. Chen, J. Light and hormones in seasonal regulation of reproduction and mood / J. Chen, K. Okimura, T. Yoshimura // *Endocrinology.* – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. bqaa130.
30. Mishra, I. Circadian basis of seasonal timing in higher vertebrates [Electronic resource] / I. Mishra, V. Kumar // *Biological Rhythm Research.* – 2017. – P. 723–738. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291016.2017.1345447?scroll=top&needAccess=true> (accessed 01.12.2021).
31. Хронопатология (экспериментальные и клинические аспекты) / Л.Г. Хетагурова [и др.]. – М.: Наука, 2004. – 355 с.
32. Schroeder, A.M. How to fix a broken clock // A.M. Schroeder, C.S. Colwell // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 34, № 11. – P. 605–619.
33. Агаджанян, Н.А. Биоритмы. Среда обитания. Здоровье / Н.А. Агаджанян, И.В. Радыш. – М.: РУДН, 2013. – 362 с.
34. Казначеев, В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 191 с.
35. Степанова, С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С.И. Степанова. – М.: Наука, 1986. – 241 с.
36. Оранский, И.Е. Хронобиологические аспекты ИБС / И.Е. Оранский. – Свердловск, 1988. – С. 73–89.
37. Zhang, J. Circadian regulation of cardiac physiology: rhythms that keep the heart beating / J. Zhang, J. Chatham, M.E. Young // *Annu. Rev. Physiol.* – 2020. – Vol. 82. – P. 79–101.
38. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function / F.A. Scheer [et al.] // *PNAS.* – 2010. – Vol. 107, № 47. – P. 20541–20546.
39. Меерсон, Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф.З. Меерсон, И.Ю. Малышев. – М.: Наука, 1993. – 243 с.
40. Roenneberg, T. Social jetlag and obesity / T. Roenneberg // *Curr. Biol.* – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 939–943.
41. Chinoy, E.D. Unrestricted evening use of light-emitting tablet computers delays self-selected bedtime and disrupts circadian timing and alertness // E.D. Chinoy, J.F. Duffy, C.A. Czeisler // *Physiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6, № 10. – P. 1–15.
42. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work // A.W. McHill [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2014. – Vol. 111, № 48. – P. 17302–17307.
43. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome / A. Englund [et al.] // *J. Circadian Rhythms.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1–9.
44. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion / V. Lyssenko [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 82–88.
45. Wang, J. The orphan nuclear receptor Rev-erba regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type / J. Wang, L. Yin, M.A. Lazar // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 45. – P. 33842–33848.
46. Hermida, R.C. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: Improved blood pressure control with bedtime dosing / R.C. Hermida, D.E. Ayala // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 40–46.
47. The neurobiology of adaptation to seasons: relevance and correlations in bipolar disorders / J. Maruani [et al.] // *Chronobiology International.* – 2018. – Vol. 35, № 10. – P. 1335–1353.

REFERENCES

1. Halberg F. Chronobiology in 1975. *Chronobiologia.* 1976;3(1):1–11 (in Engl.). PMID: 1277965.
2. Aschoff J. *Biological Rhythms.* Springer, Boston, MA. 1981: 583 p. (in Engl.).
3. Pittendrai, K. Tsirkadnye ritmy i tsirkadnaya organizatsiya zhivyykh sistem (Circadian rhythms and circadian organization of living systems). *Biologicheskie chasy (Biological clock).* Moscow, Mir. 1964;263–306 (in Russ.).
4. Agadzhanian N.A. [et al.]. *Khronoarkhitektonika bioritmov i sreda obitaniya (Chronoarchitectonics of biorhythms and habitat).* Tyumen'. 1998. 168 p. (in Russ.).
5. Gubin D. [et al.]. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging. *In Vivo.* 1997;11(6):485–494 (in Engl.). PMID: 9509298.
6. Romanov Yu.A. *Vremennaya organizatsiya biologicheskikh system (The temporal organization of biologic systems).* *Biologicheskie ritmy (Biological rhythms).* Moscow, Meditsina. 1980;10–56 (in Russ.).
7. Rapoport S.I., Frolov V.A., Khetagurova L.G. *Khronobiologiya i khronomeditsina: rukovodstvo. (Chronobiology and chronomedicine: guidelines).* Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2012. 480 p. (in Russ.).
8. Kim Y.H., Lazar M.A. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: a matter of time and space. *Endocr Rev.* 2020;41(5):707–732 (in Engl.). doi: 10.1210/edrv/bnaa014.
9. Kuhlman S.J., Craig L.M., Duffy J.F. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(9):a033613 (in Engl.). doi: 10.1101/cshperspect.a033613.
10. Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature.* 1984;312:752–754 (in Engl.). doi: 10.1038/312752a0.
11. Vollmers C. [et al.]. Circadian oscillations of protein-coding and regulatory RNAs in a highly dynamic mammalian liver epigenome. *Cell Metab.* 2012;16(6): 833–845 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.004.
12. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* 2017;18(3):164–179 (in Engl.). doi: 10.1038/nrg.2016.150.
13. Mure L.S. [et al.]. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science.* 2018;359(6381):eaao0318 (in Engl.). doi: 10.1126/science.aao0318.
14. Zhang R. [et al.]. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(45):16219–16224 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1408886111.
15. Reddy A.B. [et al.]. Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology.* 2007;45(6):1478–1488 (in Engl.). doi: 10.1002/hep.21571.
16. Karamitri A., Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):105–125 (in Engl.). doi: 10.1038/s41574-018-0130-1.
17. Stokkan K.A. [et al.]. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science.* 2001;291:490–493 (in Engl.). doi: 10.1126/science.291.5503.490.
18. Kohsaka A. [et al.]. High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell Metab.* 2007;6(5):414–421 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.006.

19. Challet E. The circadian regulation of food intake. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(7):393–405 (in Engl.). doi: 10.1038/s41574-019-0210-x.
20. Bookout A.L. [et al.]. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med.* 2013;19(9):1147–1152 (in Engl.). doi: 10.1038/nm.3249.
21. Tsuneki H., Wada T., Sasaoka T. Chronopathophysiological implications of orexin in sleep disturbances and lifestyle-related disorders. *Pharmacology & Therapeutics.* 2018;186:25–44 (in Engl.). doi: 10.1016/j.pharmthera.
22. Zhu B. [et al.]. A cell-autonomous mammalian 12 hr clock coordinates metabolic and stress rhythms. *Cell Metab.* 2017;25(6):1305–1319.e9 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.004.
23. Zhu B., Dacso C.C., O'Malley B.W. Unveiling «Musica Universalis» of the cell: a brief history of biological 12-hour rhythms. *J. Endocr. Soc.* 2018;2(7):727–752 (in Engl.). doi: 10.1210/js.2018-00113.
24. Hughes M.E. [et al.]. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. *PLoS Genet.* 2009;5(4):e1000442 (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pgen.1000442.
25. Buhr E.D., Yoo S.H., Takahashi J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science.* 2010;330(6002):379–385 (in Engl.). doi: 10.1126/science.1195262.
26. Wood S., Loudon A. The pars tuberalis: the site of the circannual clock in mammals? *General and Comparative Endocrinology.* 2018;258:222–235 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ygcen.2017.06.029.
27. Lincoln G. A brief history of circannual time. *Journal of Neuroendocrinology.* 2019;31(3):e12694 (in Engl.). doi: 10.1111/jne.12694.
28. Dopico X.C. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nature Communications* 2015;6:7000 (in Engl.). doi:10.1038/ncomms8000.
29. Chen J., Okimura K., Yoshimura T. Light and hormones in seasonal regulation of reproduction and mood. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa130 (in Engl.). doi:10.1210/endo/bqaa130.
30. Mishra I., Kumar V. Circadian basis of seasonal timing in higher vertebrates [Electronic resource]. *Biological Rhythm Research.* 2017:723–738. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291016.2017.1345447?scroll=top&needAccess=true> (accessed 01.12.2021) (in Engl.). doi: 10.1080/09291016.2017.1345447.
31. Khetagurova L.G. [et al.]. *Khronopatologiya (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty) (Chronopathology: experimental and clinical aspects).* Moscow, Nauka. 2004. 355 p. (in Russ.).
32. Schroeder A.M., Colwell C.S. How to fix a broken clock. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013;34(11):605–619 (in Engl.). doi: 10.1016/j.tips.2013.09.002.
33. Agadzhanian N.A., Radysh I.V. *Bioritmy. Sreda obitaniya. Zdorov'e. (Biorhythms. Habitat. Health).* Moscow, RUDN. 2013. 362 p. (in Russ.).
34. Kaznacheev V.P. *Sovremennye aspekty adaptatsii (Current aspects of adaptation).* Novosibirsk, Nauka. 1980. 191 p. (in Russ.).
35. Stepanova S.I. *Bioritmologicheskie aspekty problemy adaptatsii (Biorhythmological aspects of the problem of adaptation).* Moscow, Nauka. 1986. 241 p. (in Russ.).
36. Oranskii I.E. *Khronobiologicheskie aspekty IBS (Chronobiological aspects of cardiac ischemia).* Sverdlovsk. 1988:73–89 (in Russ.).
37. Zhang J., Chatham J., Young M.E. Circadian regulation of cardiac physiology: rhythms that keep the heart beating. *Annual Review of Physiology* 2020;82:79–101 (in Engl.). doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114349.
38. Scheer F.A. [et al.]. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *PNAS.* 2010;107(47):20541–20546 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1006749107.
39. Meerson F.Z., Malyshev I.Yu. *Fenomen adaptatsionnoi stabilizatsii struktur i zashchita serdtsa (The phenomenon of adaptive stabilization of structures and protection of the heart).* Moscow, Nauka. 1993. 243 p. (in Russ.).
40. Roenneberg T. [et al.]. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012;22(10):939–943 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cub.2012.03.038.
41. Chinoy E.D., Duffy J.F., Czeisler C.A. Unrestricted evening use of light-emitting tablet computers delays self-selected bedtime and disrupts circadian timing and alertness. *Physiol Rep.* 2018;6(10):1–15 (in Engl.). doi: 10.14814/phy2.13692.
42. McHill A.W. [et al.]. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(48):17302–17307 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1412021111.
43. Englund A. [et al.]. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms.* 2009;7:1–9 (in Engl.). doi: 10.1186/1740-3391-7-5.
44. Lyssenko V. [et al.]. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41(1):82–88 (in Engl.). doi: 10.1038/ng.288.
45. Wang J., Yin L., Lazar M.A. The orphan nuclear receptor Rev-erba regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type. *J Biol Chem.* 2006;281(45):33842–33848 (in Engl.). doi: 10.1074/jbc.M607873200.
46. Hermida R.C., Ayala D.E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: Improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension.* 2009;54(1):40–46 (in Engl.). doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130203.
47. Maruani J. [et al.]. The neurobiology of adaptation to seasons: relevance and correlations in bipolar disorders. *Chronobiology International.* 2018;35(10): 1335–1353 (in Engl.). doi: 10.1080/07420528.2018.1487975.

УДК 616-006

© М.В. Забелин, А.С. Сафонов, Н.В. Кузнецов, 2021

М.В. Забелин¹, А.С. Сафонов^{1,2}, Н.В. Кузнецов²
**ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ С ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ
 ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (HIPEC).
 ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА**

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Цель исследования: проанализировать научные публикации, посвященные циторедуктивной хирургии с проведением внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (CRS/HIPEC).

Материал и методы: зарубежные и отечественные научные публикации.

Результаты и обсуждение. В зарубежной литературе опубликованы результаты клинических исследований, оценивающих эффективность CRS/HIPEC по сравнению с циторедуктивной хирургией (CRS) у пациентов с перитонеальным канцероматозом различной этиологии. Показатели длительной выживаемости были выше в группе больных, которым выполнялась CRS/HIPEC. Несмотря на достаточное количество многоцентровых ретроспективных исследований по изучению лечения перитонеального канцероматоза различной этиологии, пока еще нет однозначного ответа, определяющего показания и противопоказания для выполнения CRS/HIPEC.