

М. Н. Камбалов

ПРИМЕНЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ О «ЗОНАХ РИСКА» ИНДИВИДУАЛЬНОГО ГОДИЧНОГО ЦИКЛА ЧЕЛОВЕКА В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

В доступной литературе имеются данные об изменениях состояния здорового и больного организма в различные периоды индивидуального годичного цикла. Материал статьи содержит данные о влиянии позиций пациента в его индивидуальном годичном цикле на течение физиологических и патологических процессов в организме. Описаны возможности использования этой информации при организации лечебно-профилактических мероприятий обострений хронических заболеваний в индивидуальные периоды повышенного риска их возникновения.

Ключевые слова: индивидуальный годичный цикл, «зоны риска», профилактика, триместр, дата рождения.

M. N. Kambalov

APPLICATION OF INFORMATION ABOUT THE «RISK ZONES» OF THE INDIVIDUAL ANNUAL MAN CYCLE IN CLINICAL MEDICINE

The available literature contains data on changes in the state of a healthy and diseased organism in various periods of an individual annual cycle. The article contains data on the influence of the patient's position in his individual annual cycle on the course of physiological and pathological processes in the body and the possibility of using this information in organizing the prevention of exacerbations of chronic diseases in individual periods of increased risk of their occurrence.

Key words: individual annual cycle, «risk zones», prevention, trimester, date of birth.

В последнее время наблюдается рост интереса практической медицины к хронобиологическим аспектам здоровья человека.

Хронобиология – наука, изучающая биологические процессы во времени. Её называют также биоритмологией, тем самым подчёркивая, что главный признак течения биологических процессов во времени – их ритмичность. Один из основополагающих постулатов хронобиологии: временной фактор в виде ритмов характерен для всех процессов жизнедеятельности [17, 18, 25, 28].

Биологические ритмы – один из механизмов, которые позволяют организму адапти-

роваться к меняющимся условиям жизни. Они характеризуются колебаниями, максимальные и минимальные значения которых наступают через приблизительно равные промежутки времени (циклы). [19, 27].

Исследователи, занимающиеся физиологией и медициной, обратили внимание на цикличность физиологических процессов, характеризующихся как микроритмами: ритмическую деятельность сердца, дыхания, перистальтику кишечника, ритм температуры тела и др., а также и макроритмами – в частности, цикличность возникновения эпидемий. Циклические процессы, происходят на всех уровнях организации живых

систем. Известно, что каждый человек со дня рождения живет по своим биоритмам («биологическим часам»), которые со строгой периодичностью влияют на физическое состояние, проявление интеллектуальных способностей, эмоциональность и т.д. [23, 27].

Доказано, что сезон, в который происходит рождение, влияет на «биологические часы» организма. Со слов Douglas McMahon (университет Вандербильда, Теннесси, США), «...выявленные нами закономерности между сезоном рождения, биологическими часами организма и поведением ... относятся к биологии времен года...» [31].

Нобелевская премия 2017 года вручена за открытие и исследование молекулярных механизмов, управляющих циркадианными (циркадными, суточными) ритмами – внутренними «биологическими часами», которые присущи живым организмам, подстраивая жизнедеятельность к смене дня и ночи. Подавляющая часть физиологических процессов неразрывно связана с циркадианными ритмами. Лауреатами стали трое американских ученых – Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг. Работа их научных групп продолжалась с 1970-х годов, подтверждая актуальность хронобиологии как науки, ставшей надежной базой для дальнейших исследований [32].

Отдельным научным направлением в хронобиологии является хрономедицина. Хрономедицина с помощью использования хронобиологических параметров, в основном решает задачи, связанные с улучшением диагностики, профилактики и лечения различных патологических состояний [19].

В хронобиологии и хрономедицине одним из перспективных направлений является концепция об индивидуальном годе или индивидуальном (эндогенном) годовом цикле (ИГЦ), как одном из многочисленных вариантов биологических ритмов. В течение ИГЦ наблюдаются периоды функционального спада (отрицательные) и перио-

ды функциональной адаптации (благоприятные, положительные). Каждой фазе этого цикла, по мнению ряда авторов, соответствуют определенные уровни заболеваемости, частоты осложнений и смертности от различных заболеваний, риска оперативных вмешательств [1, 2, 4, 9, 22].

Еще Гиппократ описал связь между сезонностью и возникновением заболеваний почти 2500 лет назад: «...зная о сменах сезонов года и о тех принципах, согласно которым они сменяют друг друга, он [врач] сможет иметь возможность заранее осуществить прогноз...как в течение года пищеварительные органы людей будут подвергаться сезонным влияниям...». Таким образом, более, чем 2000 лет назад, были описаны закономерности связи месяца рождения с заболеваниями нервной, эндокринной систем, расстройствами репродуктивной функции и иммунного статуса, инфекционными заболеваниями и иными патологическими состояниями, а также продолжительностью жизни [22].

Воздействия в периоде онтогенеза на зиготу различных внешнесредовых факторов формируют особенности функциональной биоритмики будущего организма – его хроном. Термин «хроном», предложенный в 1959 году F. Halberg, характеризует индивидуальную комплексную временную организацию биологической системы, определенную генетически и соорганизованную во времени. Таким образом, хроном, является фактором, определяющим четкость работы «биологического времени» организма во взаимодействии с изменяющимися условиями внешней среды [16, 17]. Хронобиологические особенности организма определяются временными характеристиками, объединяющими дату рождения и показатели гелиогеофизических воздействий, формирующих свойства хронома. Так как состояние адаптационных возможностей организма изменяется во времени,

существуют временные периоды, которые характеризуются усилением или ослаблением адаптивных систем организма [17, 25].

Хроном (так называемые «часовые гены») отвечает за эндогенную регуляцию организма, которая позволяет ему приспосабливаться к временным изменениям окружающей среды. В человеческом организме данная синхронизация происходит приблизительно каждые 24 часа, которые мы разделяем между сном и бодрствованием, с чередованием дня и ночи. Соответственно, функции человеческого организма (или биологические ритмы) меняются ритмично, последовательно и синхронизируются с окружающей средой в течение 24 часов [32].

В 1967 г. F. Halberg и A. Reinberg опубликовали сообщение о существовании у человека эндогенного годового цикла. A. Reinberg в 1971 году установил, что многие физиологические процессы подчиняются годовому эндогенному циклу и являются предсказуемым явлением [25].

В 1975 году В. И. Шапошниковой и соавт. впервые была выдвинута гипотеза, согласно которой временная генетическая программа первого (эндогенного) ИГЦ человека начинается от месяца зачатия, включает 9 месяцев утробного периода и заканчивается через три месяца после рождения ребёнка. Следующий ИГЦ начинается с 4-го месяца от даты рождения. Девятый (критический) месяц утробного развития совпадает с двенадцатым (критическим) месяцем, при отсчете от даты рождения [21]. В 2012 году В. И. Шапошниковой вручено свидетельство о совершенном руководимом ей коллективом авторов научном открытии [30].

Существует такое понятие как гелиогеофизический импринтинг, т.е. в момент зачатия ребенка происходит запечатление гелиогеомагнитного воздействия на него. Данные исследований, опубликованных

Ю. А. Долгушевой (2016) указывают на то, что гелиогеофизические воздействия в период беременности, эмбрионального и раннего постнатального развития могут запечатлеваться на генетическом уровне и определять в дальнейшем особую чувствительность разных отделов головного мозга к внешним факторам [6]. При этом формируется временная генетическая программа эндогенного индивидуального годового цикла (ИГЦ), который состоит из 4-х трехмесячных периодов (триместров), трех триместров утробного периода и одного триместра после рождения ребенка (I триместр ИГЦ) [10, 26]. При рождении осуществляется подстройка организма ребенка к новой среде обитания, к конкретным внешнесредовым биосферным условиям и устанавливается ход собственных биологических часов. Точная дата рождения (зачатия) является важным показателем индивидуальных морфофункциональных особенностей организма, поскольку гелиогеофизические факторы, действующие в момент зачатия на генетический аппарат зиготы, в значительной мере определяют ее функциональную реактивность и биоритмику [20].

В настоящее время, для удобства анализа и проведения расчетов, принято считать, что начало ИГЦ совпадает с датой рождения человека. Таким образом, месяц рождения является первым месяцем ИГЦ, второй – вторым и т.д. Соответственно, первые три месяца ИГЦ являются I триместром (сезоном) ИГЦ, четвертый-шестой месяцы ИГЦ – II триместром и т.д.

Применение тех или иных воздействий в раннем онтогенезе может приводить к долговременным структурным, функциональным и метаболическим изменениям (концепция «программирования»). При этом «запуск» адаптивных механизмов в такие периоды зависит от комплекса влияний месяца (сезона) года, совпадающего с предродовым и послеродовым периодами. Рядом

авторов предложено, что в последующем эта закономерность по механизму импринтинга закрепляется и ежегодно повторяется в виде так называемых «зон риска» [1, 6, 30]. Таким образом, пик прироста веса плода приходится на 9-й месяц, а после рождения на 12-й месяц. Следовательно, 9-й месяц утробного развития соответствует 12-му месяцу постнатального периода. Соответственно, в периоды повышения интенсивности процессов метаболизма («зоны риска» ИГЦ) статистически значимо увеличивается количество случаев инфекционных заболеваний детей и взрослых, осложнений заболеваний органов дыхания и прививок – при максимуме – в 9-й месяц ИГЦ (12-й месяц от дня рождения) [20].

В литературе упоминается связь между факторами сезонной природы в раннем онтогенезе и продолжительностью жизни людей. Обнаружен феномен превышения уровня смертности в день рождения, а также на протяжении короткого периода до или после него по сравнению со средним уровнем смертности в остальные дни года [1]. Определено, что у здоровых людей в последние три месяца перед датой рождения отмечается напряжение механизмов адаптации, повышение тревожности, учащение эпизодов гипертензии, снижение физической работоспособности и иммунной защиты [4].

Как известно, на человека оказывают влияние: сезоны года – зима, осень, весна и лето; лунные циклы – новолуние, растущая Луна, полнолуние и убывающая Луна; солнечная активность – Солнце является важнейшим физическим регулятором биологических процессов, геомагнитная обстановка и ряд других факторов. Эти внешние факторы могут оказывать и положительное и отрицательное влияние на состояние здоровья человека в различные периоды функциональной активности и адаптивных возможностей человеческого организма [12, 25].

Если негативные факторы среды (например, временные изменения геомагнитной активности – магнитные бури) совпадают с «зонами риска» ИГЦ, то адаптационные возможности организма могут ухудшаться. Если они совпадают с позитивными месяцами индивидуального года, то противостояние негативным воздействиям будет более значимым [2, 21].

Согласно литературным данным, описанные периоды являются наиболее выраженными «зонами риска», например, при сердечно-сосудистых заболеваниях. Повышение частоты летальных исходов при инфаркте миокарда выявлено в течение месяца перед датой рождения, т.е. в 12-ом месяце ИГЦ. Значительное количество заболеваний отмечено и на 2-й месяц от даты рождения, но летальных исходов при инфаркте миокарда значительно меньше [2]. Доказано увеличение частоты инфаркта миокарда у мужчин в год низкой Солнечной активности и у женщин в год высокой Солнечной активности [1].

В работах Н. А. Барбараш и соавт. (Кемеровская государственная медицинская академия и Кемеровский кардиологический центр) приведены данные исследования по оценке результатов имплантации протезов клапанов сердца. Было установлено, что при проведении вмешательства в первые два триместра ИГЦ (особенно в первый), частота гнойных осложнений была значительно меньше после операции, чем во вторые два триместра ИГЦ (особенно в четвертом). Клинически тяжелее инфаркт миокарда протекает во время 10-го месяца ИГЦ, чем в другие периоды [2].

В материалах исследования С. В. Калентьева (2002–2003) проведенных на базе акушерской клиники Детской многопрофильной клинической больницы г. Кемерово имеются данные о том, что триместр ИГЦ, в котором происходит зачатие, влияет на пол и здоровье новорожденных. Так,

при первой беременности наиболее вероятно зачатие мальчиков во 2-ом триместре ИГЦ матери и отца; наиболее благоприятными по исходам беременности для ребенка являются роды в 3-ем триместре, а наименее благоприятными – в 4-ом триместре [9].

Boland M. R. et al. (2015) обнаружили 55 заболеваний, клинические проявления которых в течение ИГЦ были в значительной степени зависимы от месяца рождения пациента. Из них о 19-ти нозологиях сообщалось в литературе, 20-ть были связаны с теми, о которых сообщалось ранее. 16 – были ранее незарегистрированными и включали нарушения репродуктивной функции, синдром дефицита внимания и гиперактивности, бронхиальную астму, неспецифический язвенный колит, воспалительные заболевания глаза и уха, респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию [22].

В. В. Гребнева и соавт (2018). установила не только взаимосвязь периодов ИГЦ с частотой физических и поведенческих расстройств, но и их фрактальную организацию, т.е. наличие между тремя жизненными циклами человека: суточным (циркадианным), индивидуальным годичным (цирканнуальным) и полным жизненным циклах взаимосвязи, характеризующейся их т.н. «самоподобием» [5]. Это, в определенном смысле, обосновывает возможность медикаментозной коррекции функций организма в ИГЦ при изначальном влиянии на его циркадианную (суточную) ритмику, что используется в хронотерапии и хронопрофилактике. Существует понятие хронохирургия (или хронобиология операций) – это направление в хронобиологии и хрономедицине, изучающее влияние времени на ближайшие и отдаленные результаты хирургических операций, т.е. вмешательств, связанных с травмированием биологических объектов, что может использоваться в прогнозировании течения послеоперационного периода [3].

Т. Х. Тимохиной и соавт. (2006) исследованы различия суточной динамики пролиферативной активности микроорганизмов госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с гнойными осложнениями боевой хирургической травмы. Анализ суточной хроноинфраструктуры возбудителя показал, что в акрофазу (время максимальной пролиферативной активности – 17 часов) все штаммы показали высокую чувствительность к антибиотикам. Это может позволить детально сформулировать концепцию антибактериальной терапии с позиций хрономедицины [15].

А. А. Перминовым и соавт. (2010) установлено, что осложнения после плановых оперативных вмешательств по поводу послеоперационных вентральных грыж в виде сербóm в области хирургического вмешательства чаще возникают при их проведении во втором триместре ИГЦ. 4-ый триместр ИГЦ характеризуется увеличением образования количества гематом и случаев инфицирования сетчатого протеза, что удлиняет сроки госпитализации [12].

Целью хронотерапии является обеспечение того, чтобы в естественных условиях доступность препарата соответствовала ритмам заболевания и, таким образом, оптимизации терапевтических результатов при минимизации побочных эффектов. Использование принципов хронотерапии при лечении различных заболеваний, включая артериальную гипертензию, системные заболевания, рассеянный склероз, язвенную болезнь и т.д. привело к таким значительным преимуществам для пациентов, что в настоящее время является уже стандартной практикой. [7, 29, 33]. В обзоре трех баз данных (Medline, Embase, International Pharmaceutical Abstracts), опубликованном Kaur G. и соавт. (2013) представлена сфера применения принципов хронотерапии. Дальнейшие исследования в области хронотерапии должны быть направлены

для использования генетических, гендерных и возрастных и иных особенностей организма [26].

Таким образом, индивидуально-годовые изменения состояния здоровья – общебиологическая закономерность, реализующаяся в организме не только больных, но и практически здоровых людей. Изучение течения физиологических процессов у человека в различные периоды ИГЦ и их прогнозирование, позволяющее целенаправленно планировать не только лечебные мероприятия, но и проведение профилактики в имеющиеся «зоны риска», видится нам достаточно актуальным, особенно при наличии у пациента социально значимых заболеваний.

Одной из нозологий, имеющих, по нашему мнению, достаточно весомую социальную значимость, является язвенная болезнь – язва желудка (К25 – МКБ 10) и язва двенадцатиперстной кишки (К26 – МКБ 10), часто сопровождающаяся осложнениями, требующими экстренной хирургической помощи. У 10% взрослого населения, страдающего гастродуоденальной язвой (ГЯ), имеет место рецидивирующее течение, способное привести к развитию тяжелых осложнений. Показатели летальности при этом заболевании характеризуют частоту осложнений и операций, в первую очередь – выполняемых по неотложным показаниям [11].

Перфорация ГЯ – абсолютное показание к экстренной операции; кровотечения язвенной этиологии, в свою очередь, имеют наибольшую вероятность экстренного оперативного лечения по сравнению с таковыми неязвенной этиологии [1]. Совокупные показатели летальности при этих осложнениях достигают, по разным данным, от 0,3 до 30%, тенденций к снижению не имеют и увеличиваются с возрастом [13]. По данным Gurusamy K. S. и Pallari E. (Cochrane Database of Systematic Reviews 2016), летальным исходом заканчивается

каждый десятый случай язвенного кровотечения и каждый четвертый случай перфорации. В США осложнения ГЯ являются причиной смерти 3000-4500 пациентов ежегодно [24]. Изложенное диктует необходимость оптимизации оказания помощи данным пациентам, в особенности, профилактики возникновения осложнений, которые характеризуются высоким хирургическим риском.

Проводимое нами исследование посвящено профилактике заболеваний органов брюшной полости (желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, поджелудочной железы), в основе лечения которых лежат оперативные методы. Основное направление – профилактика осложнений язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием информационных технологий в течение ИГЦ пациента.

Нами установлено, что у пациентов с ГЯ, родившихся в различные сезоны календарного года в их ИГЦ существуют временные периоды максимального и минимального рисков возникновения обострений (осложнений) [8, 10]. Для прогнозирования возникновения таких периодов в течение ИГЦ нами разработан программный продукт (сайт) «Прогнозирование индивидуальных временных периодов повышенного риска обострений язвенной болезни», зарегистрирован как рационализаторское предложение в ГомГМУ (21.11.2018, № 1272) и в Государственном реестре информационных систем (21.03.2019, № С-0133-01-2019) в качестве информационной системы. Ссылка на данный контент расположена на официальном сайте УО «Гомельский государственный медицинский университет» (<http://www.gsmu.by>) в свободном доступе с возможным размещением на сайтах учреждений здравоохранения.

Программа прогнозирования предназначена для использования в системе профилактики обострения заболевания как

лечащими врачами в системе диспансерного наблюдения, так и пациентами с профильной патологией для своевременного обращения и проведения мероприятий диспансеризации. Прогнозирование периодов «риска» в ИГЦ позволит оперативно и персонализировано назначить профилактическое лечение. При этом снизится количество состояний с высоким хирургическим риском – риском возникновения осложненных форм ГЯ, требующих оперативного лечения по неотложным показаниям с высокими стабильными показателями летальности. Данное положение полностью соответствует одному из пунктов Резолюции XVI Съезда хирургов Республики Беларусь (1-2.11 2018 г. Гродно): провести подробные научные изыскания на кафедрах хирургии медицинских университетов по проблемам экстренной абдоминальной хирургической патологии [14].

Литература

1. Алтарев, С. С. Годовые ритмы летальности у женщин с инфарктом миокарда / С. С. Алтарев, Н. В. Фомина, Е. В. Минеева // Медицина в Кузбассе. – 2004. – Спецвып. № 5. – М. 6.
2. Барбараш, Н. А. Итоги изучения феномена «Индивидуальный годичный цикл» на кафедре нормальной физиологии / Н. А. Барбараш и соавт. // Медицина в Кузбассе. – № 4. – 2005. – С. 20–23.
3. Бычков, А. В. Введение в хронобиологию операций: методологические аспекты / А. В. Бычков. – Минск: Ковчег, 2011. – 184 с.
4. Воликова Г. А. Характеристики мышечной выносливости в зависимости от позиции субъекта в индивидуальном годичном цикле / Г. А. Воликова // Физиология адаптации: Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции. – Волгоград, 2010. – С. 77–80.
5. Гребнева, В. В. Фрактальная организация биоритмов как основа взаимосвязи индивидуальных циклов психической активности человека / В. В. Гребнева, Д. Е. Стариченко // Научный результат. Педагогика и психология образования. – 2018. – Т. 4. – № 1. – С. 65–82.
6. Долгушева, Ю. А. Гелиофизический импринтинг как эпигенетический процесс при заболевании и смертности от мозгового инсульта / Ю. А. Долгушева / Справочник врача общей практики. – 2016. – № 3. – С. 20–25.
7. Дроговоз С. М. Хронобиологические, хронопатологические и хронофармакологические особенности в нефрологии / С. М. Дроговоз [и др.] // Буковинский мед. вісник. – 2012. – Т. 16. – № 3. – С. 108–110.
8. Камбалов, М. Н. Риски перфоративных язв в индивидуальном годичном цикле пациентов с язвенной болезнью / М. Н. Камбалов // Военная медицина. – 2017. – № 1. – С. 32–36.
9. Колесникова, Н. Б. Показатели здоровья новорожденных в зависимости от индивидуально годичного цикла матери / Н. Б. Колесникова [и др.] // Мать и Дитя. – 2011. – № 2. – С. 41–45.
10. Лобанков, В. М. Индивидуальные факторы риска перфоративных язв / В. М. Лобанков, А. И. Самаркин, М. Н. Камбалов // Труды X Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. уч. «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». СПб, 2015. – Т. 10. – С. 720–722.
11. Лобанков, В. М. Медико-социальные аспекты хирургии язвенной болезни в Беларуси / В. М. Лобанков. – Германия: Lambert, – 2012. – 260 с.
12. Перминов, А. А. Хронобиологический подход к прогнозированию осложнений в области послеоперационной раны при хирургическом лечении инцизионных вентральных грыж / А. А. Перминов [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 5 (75). – С. 107–110.
13. Подолужный В. И. Современные представления о генезе, методах диагностики и хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки / Подолужный В. И. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – № 4 (1). – С. 73–79.
14. Резолюции XVI Съезда хирургов Республики Беларусь (1–2.11.2018 г., г. Гродно) / Новости хирургии. – 2019. – № 2 (27). – С. 232–239.
15. Тимохина, Т. Х. Адаптивный потенциал госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus* / Т. Х. Тимохина [и др.] // VI Всеармейская международная конференция «Инфекции в хирургии мирного и военного времени». Сборник материалов: Москва, 2006 г. – М. 3.
16. Халберг, Ф. Хроном – выявление связи многочастотных ритмов с возрастными трендами и хронориском и роль хронома в профилактической медицине / Ф. Халберг [и др.] // Хронобиология и хрономедицина и влияние гелиогеофизических факторов на организм человека. М., 1992. – С. 83–124.
17. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер; пер. с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 144с.

18. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.: с ил.
19. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой. – М: ООО «Медицинское информационное агентство, 2012. – 480 с.: ил.
20. Шапошникова, В. А. Закономерность временной генетической программы эндогенного годового цикла индивидуального развития человека и ее взаимосвязь с заболеваниями и летальными исходами / В. И. Шапошникова, В. А. Таймазов, Р. П. Нарциссов // Ученые записки. – 2015. – № 1 (119). – С. 187–191.
21. Шапошникова, В. И. Годовой эндогенный цикл человека / В. И. Шапошникова // Сознание и физическая реальность. – 1998. – № 3. – С. 33–40.
22. Boland, M. R. Birth Month Affects Lifetime Disease Risk: A Phenome-Wide Method / M. R. Boland [et al.] // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2015. – P. 1–15.
23. Cambras, T. The social role of Chronobiology / T. Cambras, A. Díez-Noguera // Biological Rhythms Research. – 2019. – Vol. 50. – № 1. – P. 18–27.
24. Gurusamy, K. S. Medical versus surgical treatment for refractory or recurrent peptic ulcer / K. S. Gurusamy, E. Pallari // Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011523. DOI: 10.1002/14651858.CD011523.pub2. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025289>. – Дата доступа: 10.06.2019.
25. Halberg, F. Chronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetics transyear, near-weeks, near-decades, philogenetic and ontogenetic memories / F. Halberg [et al.] // Biomedicine and Pharmacotherapy, USA. – 2004. – № 58. – P. 150–177.
26. Kaur, G. Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research / G. Kaur [et al.] // International Journal of Clinical Pharmacy. – 2013. – Vol. 35. – № 3. – P. 344–358.
27. Lemmer, B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review / B. Lemmer // Chronobiology International. – № 26(6). – 2009. – P. 1019–1068.
28. Moreno, C. The recognition of Chronobiology in Science / C. Moreno // Sleep Science. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 1.
29. Selfridge, J. M. Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded...But Not Broadly Applied / J. M. Selfridge [et al.] // Drugs. – 2016. – Vol. 76. – 16. – P. 1507–1521.
30. Shaposhnikova V. I. Regularity of the temporary genetic program of an endogenous annual cycle of individual development of the person / V. I. Shaposhnikova, V. A. Taymazov, R. P. Narsissov // Discoveries of 2012: collection of short descriptions of discoveries and scientific ideas. 49-S. – P. 48–51.
31. Tackenberg, M. C. Photoperiodic Programming of the SCN and Its Role in Photoperiodic Output / M. C. Tackenberg, D. G. McMahon // Neural Plasticity. – 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29552032?dopt=Abstract>. – Дата доступа: 10.06.2019.
32. Urton, J. UW alumnus Jeffrey C. Hall awarded the 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine // University of Washington, 2017. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.washington.edu/news/2017/10/02/uw-alumnus-jeffrey-c-hall-awarded-the-2017-nobel-prize-in-physiology-or-medicine/>. – Дата доступа: 10.06.2019.
33. Yamada, R. G. Compass in the data ocean: Toward chronotherapy / R. G. Yamada, H. R. Ueda // PNAS. – 2017. – Vol. 114. – № 20. – P. 5069–5071.

Поступила 3.08.2020 г.