

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ХРОНОБИОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье освещены вопросы возникновения и становления хронобиологии как самостоятельного междисциплинарного научного направления, рассмотрено современное состояние хрономедицины, её прикладные аспекты.

Ключевые слова: хронобиология, хрономедицина, биологические ритмы, циркадианные ритмы, десинхроноз

A.F. Krot

THE CURRENT STATE OF CHRONOBIOLOGY.

In this article the questions of the origin and the formation of chronobiology as an independent interdisciplinary scientific direction are covered and the current state of chronomedicine, its applied aspects are considered.

Key words: chronobiology, chronomedicine, biological rhythms, circadian rhythms, desynchronosis

Последние десятилетия в научном мире отмечается повышенный интерес к ритмической организации процессов в организме, как в норме, так и при патологии. Интерес этот закономерен, так как наша биологическая и социальная жизнь подчинена законам ритма, а феномен ритмичности универсален как для живой, так и для неживой природы.

Физиологические показатели организма не являются величинами стабильными, статичными. Они ритмично изменяются у одного и того же человека с течением времени, формируя диапазон нормы. По выражению академика В.А. Таболина «нормы» у одного и того же человека могут отличаться, также как у физически развитого атлета и малого ребёнка, именно поэтому обучение в медицинских университетах начинается с введения понятия диапазона нормы. Понятие «нормы» мы активно используем при интерпретации результатов таких хорошо известных и широко используемых в медицинской практике инструментальных методов диагностики как ЭКГ, ЭЭГ, РЭГ.

Любое заболевание будет сопровождаться нарушениями ритма на клеточном, органном или системном уровне и, как следствие, патофизиологическими сдвигами, проявляющимися в виде симптомов. Средовые факторы, нарушающие на внутреннюю ритмику организма, также могут приводить в ближайшей или отдалённой перспективе к расстройствам функционирования. Познание этих процессов позволит нам искать пути решения проблем со здоровьем в воздействии на временную организацию биологической системы [26].

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов формирования различных заболеваний, в разработке новых методов диагностики и лечения общая заболеваемость населения не только не уменьшается, а по ряду нозологических форм растёт [26], заставляя учёных искать объяснения этому парадоксу. Возможными причинами этого явления стало повышение чувствительности к десинхронизирующим средовым факторам под влиянием нарастания уровня стрессовых нагрузок в популяции, а также рост

интенсивности социально обусловленных десинхронизирующих факторов. Рассмотрим некоторые из них.

Метеочувствительность – ухудшение самочувствия под воздействием изменения температуры, влажности, атмосферного давления, несмотря на некоторый скепсис о стороны учёных, являет собой клиническую реальность. В экономически развитых странах до 38% здоровых мужчин и 52% здоровых женщин имеют повышенную чувствительность к метеорологическим факторам. По данным наблюдений американских исследователей более половины населения США является чувствительными к изменению погоды. Установлено, что при выраженных колебаниях атмосферного давления частота инфарктов миокарда возрастает в два раза, смертность от инфарктов на 18,2 %, общая летальность возрастает на 50 % [13]. Обострение бронхиальной астмы, ее тяжесть течения в 82 % случаев коррелирует с изменением погодных условий [54]. Выявлена связь между ростом количества суицидов, агрессивного импульсивного поведения и несчастных случаев с одной стороны и внезапным изменением метеорологических факторов с другой.

Не вызывает сомнения факт влияния магнитных бурь на жизнедеятельность организма [59]. Исследования показывают, что интенсивные геомагнитные бури увеличивают число инфарктов миокарда (13%), инсультов головного мозга (7%) [56, 4]. В 2-4 раза возрастает частота приступов стенокардии, в 1,5 раза количество смертей у пациентов с инфарктом миокарда в сравнении с периодами геомагнитного благополучия [4, 13]. Удалось установить, что число скоропостижных смертей в дни сильных магнитных бурь увеличивалось на 25,8 % по сравнению с количеством смертей в обычные дни [38]. Выявлен достоверный рост возникновения пароксизмов мерцательной аритмии у пациентов с ИБС в периоды возмущения магнитного поля Земли [22]. У 80% пациентов с ИБС и у 30 % здоровых людей во время геомагнитных бурь происходит изменение реологических свойств крови (замедление капиллярного кровотока, агрегация эритроцитов, возрастание вязкости крови) [15]. Во время геомагнитных бурь различной интенсивности изменяется чувство восприятия времени, снижаются кратковременная память, объем и интенсивность внимания, повышается вероятность принятия неверных решений. Биоритмологические исследования, результаты которых экстраполируются на социальные явления и процессы, выявляют связь эпидемий, войн, революций и иных массовых медицинских и социальных явлений с одной стороны, метеорологических и гелиофизических факторов с другой [61].

Давно известно, что ряд болезненных процессов в организме носит циклический характер. Так, например, ряд заболеваний имеет месячную и сезонную периодичность, обостряясь в определённые периоды года [2]. При изучении летальности вследствие инфаркта миокарда максимальные показатели были выявлены в конце зимы – начале весны (февраль-март) и начале осени (октябрь-ноябрь), а минимальные – в весенние

и летние месяцы (апрель-июль) [3]. Выявлено [23], что количество приступов эпилепсии в период с марта по август в два раза превышает количество приступов происходящих в октябре-феврале. Показана [24] связь между частотой припадков и фазами Луны: экстремумы числа припадков приходятся на 1-3 сутки после новолуния и полнолуния. Описан [24] рост числа обращений за психиатрической помощью как в стационары, так и в амбулатории в периоды полнолуния, а обострения шизофрении имеют полулунные, месячные и годовые циклы. Связь обострений заболевания с Лунным циклом выявлена для бронхиальной астмы, подагры, ишемической болезни сердца [23, 24, 54, 53]. Установлено, что в полнолуние в хирургических стационарах возрастает до 82 % количество послеоперационных кровотечений. Выявлена отчётливая весенне-осенняя динамика алкогольного травматизма, зависимость его от времени суток (75,1% поступлений в период с 16.00 до 24.00) [9]. В 1983 году К. Мак Махоном было проанализировано 185 687 случаев самоубийств в США в период с 1972 по 1976 годы. Была установлена сезонная (с весенним максимумом) и недельная (пик в понедельник) ритмика, а также ежемесячное нарастание суицидальных попыток 5 числа каждого месяца за исключением февраля [23, 45]. Большинство как нормальных, так и болезненных процессов в организме человека имеет околосуточный периодизм. Иллюстрацией циркадных колебаний физиологических показателей может служить цикл работ профессора Ф. Халберга (1984), который, обследовал пациентов, ранее считавшихся больными артериальной гипертензией. В ходе работы выяснилось, что отдельным пациентам диагноз был выставлен на основании «случайных» изменений артериального давления. Применение хрономедицинского подхода выявило, что среднесуточное значение систолического АД данной группы было ниже 110 мм рт. ст., часть пациентов была признана здоровой. Объяснением служит тот факт, что вариабельность артериального давления у здорового человека в возрасте от 20 до 60 лет составляет ± 24 мм рт.ст. для систолического АД и ± 18 мм рт.ст. для диастолического АД [42]. При анализе около 430 000 историй болезни умерших в стационарах было выявлено, что большая часть людей умирает в 6.00 утра, второй пик приходится на 16.00. Интересно, что у кривой физической работоспособности человека минимумы приходятся на эти же часы [1]. Это позволяет предположить, что эффективность деятельности организма в это время падает до критических значений [19]. У больных с острым инфарктом миокарда и с острым нарушением мозгового кровообращения наибольшая частота летальности приходится на 6-8 и 22-24 часа в околосуточном ритме, что, вероятно, обусловлено циркадной активацией симпат-адреналовой системы в эти часы. В недельном ритме наиболее высокая летальность отмечена в субботу, наименьшая в четверг [3].

Среди внешних синхронизаторов для циркадной ритмики человека особое значение имеют социально детерминированные факторы, брутально вмешива-

ющиеся в установившиеся ритмические процессы в организме.

Световое загрязнение — форма физического загрязнения окружающей среды, выраженная в повышении уровня освещенности за счет использования источников искусственного света. Уличное освещение, реклама, жилые и производственные помещения в ночное время дают свет, который многократно отражаясь от наземных объектов, облаков и пыли, взвешенной в воздухе, освещает небо, формирует над городами световые купола. В настоящее время уровень светового загрязнения увеличивается ежегодно на 6-12 процентов [6]. Опасность подобного явления заключается в том, что яркий свет в вечернее и ночное время сдвигает стрелки внутренних биологических часов вперед, нарушая эндогенный суточный ритм [18]. Десинхронизирующее влияние светового загрязнения способно «сбивать настройку» центрального водителя ритма организма – супрахиазматического ядра гипоталамуса – тесно связанного с вегетативной и эндокринной регуляцией, модулирующего работу периферических биологических часов и главных регулирующих гомеостаз систем организма. Освещенность уже в 1,3–4,0 лк монохромного синего света или в 100 лк белого света подавляет продукцию мелатонина эпифизом. Для сравнения: нормальная бытовая освещенность в помещении составляет 100-300 лк [6].

Рассогласование физиологических ритмов отчетливо проявляется при трансмеридианных перелётах (в иностранной литературе принят термин *jet lag* – синдром смены часового пояса). Исследователями замечена различная скорость адаптационных процессов отдельных биоритмов, что усугубляет общий дистресс, вызванный перелётом. Как следствие констатируются резкое снижение работоспособности, неустойчивость психики, различные недомогания со сложной симптоматикой и в перспективе – снижение удовлетворённости качеством жизни. В исследуемых группах людей, совершивших трансмеридианные перелёты, с течением времени вместо реадaptации отмечались явления хронической дезадаптации [34, 35]. Были отмечены явления скрытого острого десинхроноза, когда наряду с субъективной нормализацией самочувствия спустя 2-7 дней вслед за перелётом в течение 40 и более дней сохранялись отчетливые нарушения структуры циркадных биоритмов, сопровождаемые увеличением обращаемости за медицинской помощью (до 47,3 %) преимущественно по поводу обострения хронических заболеваний [25]. Была установлена разница суточных показателей амплитуды ЧСС и артериального давления у людей, оказавшихся в непривычной климатической зоне и лиц, постоянно проживающих на данной территории. Подобные проявления десинхроноза свидетельствуют о нарушении адаптации к новой климатогеографической зоне, создают почву для проведения углубленной исследовательской работы по выявлению факторов, которые могли бы смягчить акклиматизацию [21, 60].

Любопытен социальный контекст десинхроноза. Большое внимание в последние годы научная общественность уделяла проблемам, связанным с переходом на летнее время. По своему содержанию переход на летнее время является тем же острым десинхронозом, что и *jet lag*, только менее интенсивным и более массовым. В первые дни после перехода на летнее время количество ДТП с пострадавшими людьми возрастает на 41 %, в разные годы регистрировалось увеличение на 7,6-14,7 % количества вызовов скорой медицинской помощи, на 60-66 % возрастало количество суицидов, до 70-76 % – смертность от инфаркта миокарда, смертность от других причин увеличивалась на 12,5 %. На 6 % возрастает смертность от несчастных случаев, на 5,7%-7 % – уровень производственного травматизма, на 67,6% по сравнению с другими днями отмечается рост потери рабочего времени из-за временной нетрудоспособности [18]. Ухудшается психоэмоциональное состояние, повышается конфликтность как у здоровых, так и у больных людей. Восстановление нормальной ритмической деятельности происходит не ранее чем через две недели [31, 36, 52, 66, 69]. Опираясь на данные медицинских исследований ряд государств, в том числе и Республика Беларусь, отказался от перевода стрелок. Мотив – сохранение здоровья нации.

Проблеме перехода на летнее время в научных кругах, в прессе, в правительстве уделяется огромное внимание. В тоже время остаётся за кадром тот факт, что десинхронозы в нашей жизни встречаются практически повсеместно. Миллионы людей во всём мире ежедневно работают ночью. В странах Европы и США доля людей занятых на ночной, сменной или вахтовой работе составляет от 15 до 20 % [8, 7, 6]. По данным Статистического управления Канады ночью работает 26 % занятых на полный рабочий день в возрасте 19-64, в том числе около двух третей служащих в полиции, пожарных, охранников, 45 % медицинских работников, 40 % работников торговли и сферы обслуживания, 42 % рабочих, занятых в промышленном производстве [86]. 22 миллиона американцев постоянно работают сменным графиком [70]. В начале 20 века О'Шиэ, И. Янделл и Х. Маш разделили людей на тех, у кого пик работоспособности приходится на утренние часы, и тех, кто продуктивнее работает вечером [24, 37]. Традиция именовать людей этих двух типов «совами» (с вечерним пиком работоспособности) и «жаворонками» (с утренним пиком работоспособности) появилась после 1939 года, когда впервые эти образные обозначения были использованы немецким физиотерапевтом Х. Лампертом. В настоящее время в научной литературе чаще используется более детальная градация на: явный утренний тип, преимущественно утренний тип, недифференцируемый тип, преимущественно вечерний тип и явно вечерний тип [5, 44, 48, 62]. В тоже время известно, что вне зависимости от типа суточной ритмики лишение сна в равной степени как и его избыток или инверсия фаз оказывают негативное влияние на со-

стояние здоровья человека [5]. Ночное бодрствование не может быть компенсировано ни дополнительным сном в другое время суток, ни усиленным питанием, ни лекарственными средствами [5, 39, 52].

Понятие биологических ритмов

Практически все процессы протекающие в организме человека характеризуются закономерным повторением одного и того же состояния через определённые промежутки времени. Это явление получило название биологического ритма. Ритмические процессы можно рассматривать как эволюционное отражение в живом организме ритмики внешней неживой среды – смены дня и ночи, времен года, приливов и отливов. Таким образом, биоритм выступает в роли адаптационного механизма, позволяющего эффективно функционировать в ритмично изменяющемся мире, подстраивая внутренние процессы в организме к периодическим изменениям внешней среды. [19, 50, 90, 97].

Выделяют экзогенные ритмы как реакцию организма на периодическое воздействие внешнего осциллятора и эндогенные ритмы – самоподдерживающиеся колебания, обусловленные активными процессами в самой системе. Ритмическая активность организма человека относительно автономна, генетически детерминирована и может быть реализована в условиях изоляции от внешних водителей ритма. Гелиофизические (суточные и сезонные колебания освещённости, изменения магнитного поля), метеорологические (атмосферное давление, температура, влажность) и социальные (ночное освещение, ритм питания и двигательной активности) ритмы выступают в роли внешних синхронизаторов, делая большинство биоритмов смешанными [10, 40].

Организм имеет оформленную временную организацию, которая также реальна, как и морфологическая составляющая [55]. Биоритм отражает течение времени в живой системе [24]. Ритму подчинена

Таблица 1 – Классификация биологических ритмов в зависимости от периода.

Описание ритма	Период	Частоты	Функциональное значение
Ультраниантные ритмы			
Секундные ритмы	0.001-1 минута	Коротковолновые ритмы	Колебания на клеточном уровне, ЭЭГ, ЭКГ, дыхание
Минутные ритмы	1-30 минут		Сокращение гладкой мускулатуры полых органов
Циркаоранные ритмы	30 минут – 1 час		Проницаемость клеточных мембран, изменение ферментативной активности, синтез белка
Инфраниантные ритмы			
Циркатидальные и приливные	8-25 часов	Средневолновые ритмы	Физиологические колебания показателей биологических жидкостей, секреция гормонов и ферментов, колебания глубины сна
Циркадианные ритмы	20-28 часов		Цикл сон-бодрствование; изменение температуры тела, артериального давления, продукции гормонов. У растений смена ассимиляции и диссимиляции.
Циркасептанные ритмы	3±1 суток		Частота сердечных сокращений, температура тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, реакции на свет и на звук.
Циркасептанные ритмы	7±3 суток		Частота сердечных сокращений, температура тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, реакции на свет и на звук. Энергетический обмен, колебания массы и температуры тела. Частота обострений острой сердечно-сосудистой патологии
Циркадисептанные ритмы	14±3 суток		Изменения клеточного состава крови
Циркалунарные (циркавигинтанные) и лунные ритмы	Около 21±3 суток	Длинноволновые ритмы	Репродуктивные циклы у животных.
Циркатригинтанные ритмы	30±3 суток		Менструальный цикл, циклы секреции тестостерона и кортикостероидов
Цирканнуальные ритмы	1 год ±2месяца		Сезонные обострения заболеваний Репродуктивные функции, циклы вегетации у растений, циклы миграции, спячка и линька у животных, перелёты у птиц
Инфрааннуальные (многолетние) ритмы	Несколько лет		Колебания численности популяции, эпидемии
Мегаритмы	Десятки и более лет		Рост-инволюция Эволюция

деятельность как субклеточных структур, так и сложных организмов, популяций и экологических систем. Наименьшим внутренним водителем ритма является клетка, проницаемость мембраны, а также уровень катаболических и анаболических процессов в которой колеблется с периодом от нескольких минут до суток. Совокупность клеток генерирует определённые ритмы на уровне тканей, синхронизация этих ритмов иерархически осуществляется эндокринной и нервной системами. Основными синхронизаторами ритмики организма принято считать супрахиазматические ядра гипоталамуса и эпифиз, которые, в свою очередь, подстраивают свою ритмическую активность под внешние ритмы, обеспечивая организму оптимальные условия функционирования [63]. Не только клетка, орган, организм имеют собственную временную организацию. Сообщество организмов также подчинено законам ритма [19].

В настоящее время известно более 400 только циркадианных ритмов [15]. Если представить все известные нам ритмические процессы в организме в соответствии с их периодичностью, мы получим спектр от долей секунды до десятилетий (Таб. 1) [27, 51, 55, 58, 63].

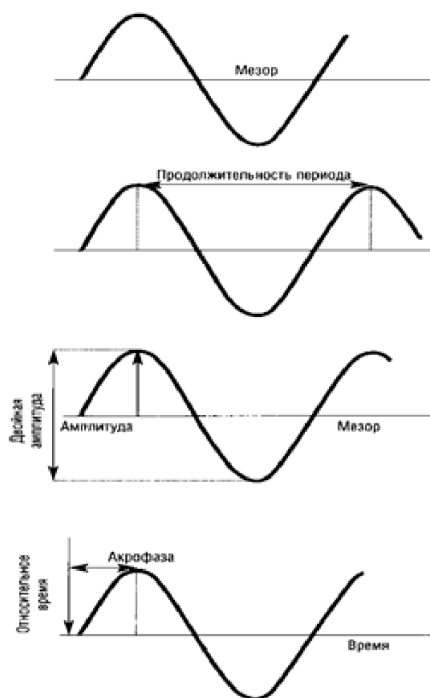


Рисунок 1. Основные характеристики ритма.

Основными характеристиками ритма (Рис.1) [40, 55, 64] являются:

- период – промежуток времени между соседними максимальными значениями параметра;
- частота – количество циклов в единицу времени;
- амплитуда – разница между максимальным и средним значениями параметра;
- мезор – среднее значение параметра;

- акрофаза – время наступления максимальных значений параметра;
- ортофаза – время наступления минимальных значений параметра.

Понятие десинхроноза

В норме между ритмическими процессами внутри организма, либо между биоритмами и средовыми задающими ритм факторами существуют установившиеся фазовые соотношения. Рассогласование их получило название десинхроноза (от лат. de – приставка, означающая удаление, и греч. synchronos – совпадение по времени, одновременность).

Десинхроноз может быть внутренним при нарушении согласования ритмов внутри организма, и внешним, при нарушении синхронизации внутренних ритмов с внешними осцилляторами. Кроме того выделяют острый, возникающий при внезапном рассогласовании в действии на организм внешних и внутренних водителей ритма, и хронический как результат стабильной, затянувшейся во времени дизритмии десинхроноз, а также явный, с манифестными как соматическими, так и психическими нарушениями, и скрытый, протекающий бессимптомно, то есть незаметно для самого пациента [20, 42, 64].

Реакцией биологических объектов на десинхроноз ожидаемо является адаптационный стресс с выходом за рамки физиологической нормы [10, 15, 63]. Важно помнить о сложной организации связей между ритмами в организме. Биоритм, в котором наблюдаются нарушения, будет изменять течение иных, связанных с ним, биоритмов, что делает десинхроноз не местным, но системным процессом [24].

Исторический экскурс

О влиянии внешних ритмических факторов на живые организмы было известно ещё в древности. Так, участником походов Александра Македонского, естествоиспытателем Андротением описано суточное движение листьев рожкового дерева [40]. Древнегреческому поэту Антилоху принадлежат такие слова: «Познай какой ритм владеет людьми» [10]. Гиппократ регулярно проводил метеорологические наблюдения, веря в существование сезонной предопределённости заболеваний. Ему принадлежат слова «Кто захочет исследовать медицинское искусство правильным образом, должен сделать следующее: прежде всего, принять во внимание времена года – с чем каждое из них имеет силу» [19], а также «В устройстве человеческого тела всякое нарушение порядка ведет к расстройству равновесия, опрокидывающему незримую гармонию» [26]. Авиценной написан «Трактат о пульсе», его авторству приписывают слова: «Если человек соблюдает режим, он не нуждается ни в лечении, ни в лекарствах». Парацельс полагал, что цикличность эпидемий обусловлена воздействием на человека планет. В XVIII веке с развитием естественных наук интерес к организации ритмических процессов у живых организмов возрастает. В 1729 году Учёный

секретарь Парижской Королевской Академии наук Ж.Ж. де Меран обнаружил суточный периодизм движения листьев у мимозы, помещённой в абсолютную темноту, связав этот феномен не с освещённостью, а с вращением планеты [40]. В 1745 году К. Линней опубликовал свои «цветочные часы», позволявшие по распусканию и закрытию различных цветов определять время суток [55]. В 1779 году Х. Гуфеланд изучая колебания температуры тела у здоровых и больных людей, высказал предположение о том, что в организме существуют «внутренние часы» и назвал 24 часовой период «единицей нашей естественной хронологии», а в 1814 году студент-медик Ж. Вире использовал выражение «*horologe vivante*» (живые часы) для описания суточных ритмов [10]. Большой интерес к суточной периодичности движения листьев проявлял Ч. Дарвин. В своей работе «Способность к движению у растений» он выдвинул гипотезу о приспособительном значении этого явления, считая, что уменьшение поверхности листьев при скручивании уменьшает теплоотдачу и помогает выжить в холодное время суток.

В России также существовал интерес к ритмической организации живой материи. Так в 1855 году вышла в свет книга Н.А. Северцева «Периодические явления в жизни зверей, птиц и гад Воронежской губернии» [24]. В. М. Бехтереву принадлежат слова: «В числе основных законов мира необходимо поставить закон периодичности или ритма» [26]. А.Л. Чижевским была установлена связь между солнечными циклами, магнетизмом Земли с одной стороны, и уровнями заболеваемости, рождаемости и смертности с другой [61].

В 30-х годах XX века начинается формирование научной базы хронобиологии, что, по-сути, становится началом новейшей истории дисциплины. В 1937 году в Швеции прошла первая конференция, где было создано Международное общество исследователей биологических ритмов, биоритмология оформилась как самостоятельная научная дисциплина. В 1960 году был проведен первый международный симпозиум по биологическим часам в Колд-Спринг-Харборе (США). В 1971 году на конференции в Литл Рок общество исследователей биологических ритмов было переименовано в Международное общество по хронобиологии [24].

Наиболее значимыми событиями в развитии современной хронобиологии можно считать работы немецкого физиолога Ю. Ашоффа, который в 1962 году провёл серию экспериментов на своих сыновьях, поместив их в подземный свето- и звукопроницаемый бункер на 2 месяца. Подобный эксперимент с погружением в шахту на глубину 125 метров в тоже время проводил французский геолог М. Сифр. Результаты экспериментов доказали существование внутреннего хронометра, скорость течения времени которого отличается от астрономического [5, 47]. Доказательства генетической природы циркадианных ритмов были получены американцами Р. Конопкой и С. Бензером в экспериментах на мушках дрозофилах в 1971 году [77]. С помощью техники картирования генов ими был обнаружен участок X-хромосомы, который получил на-

звание *Period* или *Per*. Через несколько лет были обнаружены ещё несколько часовых генов: *Timeless* (*Tim*) у дрозофилы, *Frequency* (*Frq*) у мицелиальных грибов. В 1994 году лаборатория Национального центра биологического времени (Северо-Западный университет, штат Иллинойс, США) под руководством Д. Такахаши опубликовала результаты своей многолетней работы. Впервые учёным удалось выявить мышинный часовой ген *Clock*. С конца 1990-х был открыт ряд часовых генов млекопитающих: гены *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2* (*Cryptochrome*) *Bmal1/Mop3*, *Tim* и некоторые другие. Ген *Clock* и его партнер *Bmal1* производят только одну аминокислоту. Однако эта аминокислота воздействует на 15% различных других генов, что и обуславливает многообразие биоритмов и множественные проявления их нарушений [11]. Исследования по выявлению генов-часов и систематизации знаний об их работе продолжается в настоящее время [91].

В 1972 году американскими исследователями Р. Муром и В. Эйхлером установлен координатор внутреннего ритма – супрахиазматическое ядро гипоталамуса. В соответствии с последними данными, СХЯ в ответ на световой стимул активирует выработку кортиколиберина, адренкортикотропного гормона (АКТГ) и ряда других гормонов в организме, управляя, таким образом, физиологией органов и систем [17]. В эксперименте разрушение супрахиазматических ядер приводит к сокращению продолжительности жизни животных [6].

Понятие хронобиологии

Хронобиология (от др.-греч. χρόνος — «время»), или биоритмология — наука, которая занимается изучением периодических явлений, протекающих в живых организмах во времени на всех уровнях организации живой системы, а также адаптацию к внешним ритмам. В хронобиологии сформировалось отдельное междисциплинарное направление исследований – хрономедицина. Она ставит своей задачей использование хронобиологических закономерностей для сохранения и восстановления здоровья человека. Хрономедицина включает в себя такие разделы как хронопатология, хронодиагностика, хронопрофилактика, хронотерапия, хронофармакотерапия [10, 63, 64].

Современное состояние хрономедицины

К настоящему времени хрономедицина сформировала серьёзную теоретическую базу позволяющую проводить исследования ритмических процессов в организме, изучать влияние на них внешних десинхронизирующих факторов, выявлять сопутствующие заболевания десинхронозы, а также воздействовать на болезненные процессы, учитывая индивидуальные особенности ритмики.

Интерес представляют работы, посвящённые хронофармакологии, одним из базовых положений которой является тезис о различной эффективности одного и того же препарата, введённого в разное время суток. Время воздействия на патологический

процесс определяется исходя из знаний о нормальной ритмике функций и биотрансформации вещества в группе больных или у конкретного больного [50]. Так, естественный ритм содержания глюкокортикоидов в крови очень стабилен, он максимален в ранние утренние часы и прогрессивно снижается к ночи. Имитация естественного ритма содержания гормона в крови позволяет избежать угнетения коры надпочечников, синдрома отмены, электролитных нарушений. Проведение биоритмологических исследований показало, что влияние иммуномодуляторов на уровень активности различных показателей иммунной системы (АТФ-азы, суммарного интерферона, пролиферативной активности лимфоцитов) зависит от времени введения препарата в течение суток [43].

Знания об особенностях суточной ритмики активно используют при подготовке спортсменов, что позволяет достигать максимальных результатов, воздействуя на индивидуальные циклы спортивной результативности [49].

Принцип хроностезии – использования знаний о времени максимальной чувствительности к препарату, может быть успешно реализован при лечении АКТГ, препаратами тимуса, цитостатиками, мочегонными и психотропными препаратами. Терапия с учётом хронотоксичности – времени максимальной и минимальной токсичности препарата – оказывается эффективной при лечении цитостатиками и антибиотиками. Хронофармакокинетика выявляет закономерности скорости всасывания, транспорта и элиминации вещества в организме в зависимости от времени суток. Доказано, что время всасывания таких препаратов, как диазепам, амитриптилин, пропранолол значительно сокращается при утреннем введении. Скорость метаболизма большинства лекарств находится в прямой коррелятивной связи с уровнем бодрствования, а скорость экскреции веществ с мочой напрямую зависит от циркадианных колебаний pH мочи [32, 63].

Работы специалистов в различных отраслях медицины позволяют обнаружить связи между десинхронозами и соматической патологией.

Зафиксированы явления циркадного десинхроноза, формирующиеся как реакция на болезнь, существенно ухудшающие как эффективность лечения, так и качество жизни пациентов. Так, исследования, проведенные в стационарах занимающихся реабилитацией пациентов, перенесших инфаркт миокарда указывают на значительную распространённость десинхронозов (92%) обусловленных метео-гелеофизическими и социально-стрессовыми факторами в этой группе (нарушение суточного профиля артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и температуры тела, нейровегетативных, метаболических и гемостатических нарушений), что существенно влияет на продолжительность и эффективность реабилитации [57]. Сходные закономерности выявлены у пациентов с дегенеративными заболеваниями мозга [80, 96].

Установлена связь между острыми десинхронозами и обострением хронических, в том числе и психических заболеваний [76, 25, 81]. Результаты исследований указывают на расстройства когнитивного функционирования ассоциированные с циркадными дизритмиями [88].

Согласно результатам анализа ряда исследований профессионального травматизма существует связь между десинхронозами и высоким риском травм на рабочем месте [98].

Выявлена ассоциация между возникновением клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эффективностью терапии и фазами биоритмов [28]. Эндогенный десинхроноз рассматривается рядом авторов как один из этиологических факторов артериальной гипертензии [16]. Обследование врачей скорой помощи, работающих суточными сменами, выявило у них худшие показатели общего самочувствия, настроения, активности, выше уровень реактивной тревожности по сравнению с группой врачей, работающих обычным восьмичасовым графиком. Достоверно чаще у врачей скорой помощи диагностируются такие заболевания как НЦД, артериальная гипертензия, гастрит, дискинезия желчевыводящих протоков [29]. Интересным представляется исследование НЦД как предшественницы таких органоневрозов как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Полученные результаты указывают на десинхронизацию суточных ритмов ЭЭГ, ЭКГ у пациентов с соматоформными расстройствами [12, 14].

Периодическую природу имеют иммунные механизмы, они меняются с циркадианным, месячным, сезонным периодизмом, а также в режиме высокочастотных (минутных, часовых) колебаний [41]. Установлено, что варьирование светового режима приводило к изменению направленности иммуномодулирующего эффекта [43].

В 2007 году Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало сменную работу в ночное время как вероятный канцероген для человека [71]. Мета-анализ 13 имеющихся исследований, посвященных изучению риска развития рака молочной железы у женщин, работающих ночью, показал, что общая оценка риска равнялась 1,48. Критичным являлись частота ночных дежурств и стаж работы в ночную смену [83]. Проспективное когортное исследование 53 487 женщин, работающих в ночную смену в период с 1988 года по 2004 год установило, что женщины, которые работали сменно в ночь в течение 20 лет имели значительно повышенный риск развития рака эндометрия (относительный риск 1,47) [94]. Проспективное когортное исследование риска развития рака простаты среди 14 052 вахтовиков, выполненное в Японии в 1988-1990 годах показало, что по сравнению работающими в дневную смену, работающие вахтовым методом были значительно подвержены риску рака предстательной железы (относительный риск = 3,0) [79]. Ряд исследователей обнаруживает связь

между нарушениями суточной ритмики и развитием таких онкологических заболеваний как рак яичников, щитовидной железы, толстого кишечника, гематологические раки [67, 87, 82]. Интересным представляются исследования, выявляющие снижение риска развития рака кожи у работающих в ночную смену [89].

Множество работ посвящено исследованиям связей между изменениями суточной ритмики и аффективными расстройствами [73, 78, 85]. Для аффективных расстройств характерна периодичность течения (от сезонных обострений до 48-часовых быстрых циклов), суточные колебания тяжести симптоматики: ухудшение состояния при депрессии в утренние часы, ранние утренние пробуждения. Их сопровождают значительные суточные отклонения физиологических показателей, таких как температура тела, уровень кортизола и мелатонина в крови, метаболизм моноаминов. Активно разрабатываемой во всем мире является тема сезонного аффективного расстройства, которое, вероятно, войдет как диагностическая рубрика в классификацию 11 пересмотра. Основным этиологическим фактором здесь считают нарушения ритма регуляции мелатониновой секреции вследствие дефицита солнечного света [30, 84]. Варианты «часовых» генов, регулирующих циркадианную ритмику, могут быть причиной развития аффективных расстройств, предопределяя генетическую предрасположенность к данной группе заболеваний [93]. Возможность воздействовать на генетический аппарат с целью коррекции депрессивной симптоматики успешно реализуется при лечении высокими дозами света (10 000 лк) в утренние часы, когда наблюдается максимум чувствительности к свету параллельно с наиболее высоким уровнем депрессивной симптоматики. Широкое распространение получили физиотерапевтические методы, базирующиеся на световом воздействии на сетчатку глаза либо на кожу с целью ресинхронизации биоритмов для коррекции расстройств сна и повышения работоспособности [68, 74, 75]. Одним из давно известных и эффективных методов лечения резистентной к терапии депрессии является метод депривации сна, базирующийся на вмешательстве в цикл сон-бодрствование (представленность нарушений цикла сон-бодрствование при депрессии 85-90%) с фактической «перезагрузкой» аномально функционирующей системы [46, 95]. У пациентов с нарушением ритма сон-бодрствование применяется ресинхронизация пробуждением, темнотой и световой стимуляцией [55, 92].

Установлены изменения показателей секреции мелатонина, в норме продуцируемого эпифизом, сетчаткой и стенкой кишечника в ночное время, при аффективных расстройствах, расстройствах пищевого поведения, тревожных расстройствах. Дериваты мелатонина, в качестве лекарственного средства, воздействующего на эндогенные ритмы, уже сейчас используют для лечения бессонницы, восстановления ритма при трансмеридианных перелетах, а также для реадaptации людей, работающих в ночное время [3, 1, 72].

Выводы

Понятие «норма» отражает диапазон ритмических колебаний физиологического показателя во времени, содержит в себе хронобиологический компонент.

Десинхронозы плохо осознаются и практически не диагностируются, при этом они оказывают существенное влияние на самочувствие и здоровье большинства людей, способны модулировать течение предшествующих расстройств.

Внешние осцилляторы, воздействуя на геном клетки, изменяют метаболизм, увеличивая или подавляя синтез протеинов и биологически активных веществ.

Хронические обусловленные внешними факторами десинхронозы с высокой вероятностью приводят к развитию или обострению соматических и психических заболеваний.

Соматические заболевания формируют вторичные дизритмии (нарушение суточного профиля артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, ритмов ЭЭГ, ЭКГ и температуры тела, нейровегетативных, метаболических и гематологических нарушений), усугубляя тяжесть состояния пациента, повышая его чувствительность к воздействиям внешних десинхронизирующих факторов (метеочувствительность), снижая качество жизни, затрудняя терапию.

Открытые вопросы

Несмотря на заметные успехи хрономедицины в последние десятилетия проблема эффективности профессиональной деятельности, проблема психического, физического здоровья и качества жизни человека в условиях десинхроноза остаётся малоизученной. Особый интерес для исследователей представляет огромная выборка людей, работающих ночью. До настоящего времени исследования влияния на состояние здоровья десинхроноза, сформированного в результате работы в ночные смены, посвящены, главным образом, соматическим нарушениям, оставляя практически без внимания столь существенный компонент здоровья, как психическое благополучие [67, 87].

В частности остаются открытыми вопросы, касающиеся влияния ночных дежурств на здоровье врачей. Высокое психо-эмоциональное напряжение, сопряженное с деятельностью врача, является фактором, способствующим углублению нарушений суточных биоритмов при работе в сменном режиме [33]. Вероятный отсроченный характер проблем со здоровьем при внешней адаптации к ночным дежурствам и отказе от обращения за помощью, отсутствие данных о росте числа профессиональных ошибок, снижении мотивации к работе, о проблемах в семье, о качестве жизни ставит перед исследователями не только интересные, но и практически значимые задачи. Состояние здоровья врачей в контексте их профессиональной деятельности требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Абабоков, В. А. Клиническая психология: Учебник для вузов / В.А. Абабоков, А.П. Бизюк, Н.Н. Володин. – СПб, 2011. – 864 с.
2. Агаджанян, Н. А. Хрономедицинский анализ состояния здоровья населения г. Сыктывкар в связи с переводом часовых стрелок на летнее и зимнее время / Н. А. Агаджанян, С. В. Иванов, В. В. Лукина, Н. К. Минаева // Экология человека. – 2003. – № 1. – С. 16-20.
3. Агрикова, Е. В. Хронобиологические особенности показателей кардиореспираторной системы человека при стрессовом воздействии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 03.00.13; 14.00.16. / Е.В. Агрикова; Российский университет дружбы народов. – М., 2008. – 107 с.
4. Александров, С. С. Влияние геомагнитных возмущений на клинические и патофизиологические особенности ишемической болезни сердца: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.06 / С.С. Александров; Тверская государственная медицинская академия, 2008. – 162 с.
5. Алякринский, Б.С. По закону ритма / Б.С. Алякринский – М.: Наука, 1985. – 176 с.
6. Анисимов, В.Н. Световой режим, мелатонин и риск развития рака / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова // Вопросы онкологии. – 2006, том 52. – № 5. – С. 491-498.
7. Анисимов, В.Н. Хронометр жизни / В.Н. Анисимов // Природа. – 2007. – №7. – С. 3-10.
8. Апрельев, В.П. Время. Стрелки часов и наше здоровье / В.П. Апрельев. – М.: АСТ, СПб.: Астрель – СПб, 2006. – 221 с.
9. Артемчук, А.Ф. Хронобиология в наркологии / А.Ф. Артемчук // Наркология. – 2004. – №4. – С. 7-16.
10. Ашофф, Ю. Биологические ритмы. В 2-х т. Т. 1 / Ю. Ашофф. – М.: «Мир», 1984. – 414 с.
11. Белоконова, О. Триллионы беззвучных часов / О. Белоконова // Наука и жизнь. – 2009. – №5. – С. 2-8.
12. Беляев, С. Д. Новая хронотерапевтическая технология лечения больных с НЦД / С.Д. Беляев // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – №3-4. – С. 72.
13. Белялов, Ф. И. Психосоматические и средовые факторы при нестабильной стенокардии: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.05 / Ф.И. Белялов; Иркутский государственный медицинский университет, 2002. – 229 с.
14. Ботоева, Н.К. Оценка эффективности хронотерапии больных НЦД методами энцефалографии и доплерографии сосудов головного мозга / Н.К. Ботоева // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – №4. – С. 46.
15. Бреус, Т.К. Влияние солнечной активности на биологические объекты: автореферат диссертации доктора медицинских наук: 01.03.03; 03.00.02 / Т.К. Бреус; Институт космических исследований Российской академии наук. – М., 2003. – 42 с.
16. Бурдин, В.Н. Десинхроноз в нозологии эссенциальной гипертонии / В.Н. Бурдин // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – №6. – С. 125-128.
17. Гриневич, В. Биологические ритмы и здоровье / В. Гриневич // Наука и жизнь. – 2005. – №1. – С. 28-34.
18. Губин, Д. Г. Чибисов С.М. К вопросу об изменении часовых поясов и о переходе на летнее время в РФ / Д.Г. Губин, С.М. Чибисов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 2. – С. 64-68.
19. Детари, Л. Биоритмы / Л. Детари, В. Карцаги. – М.: Мир, 1984. – 160 с.
20. Дмитрук, А. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации в спорте: Учебно-методическое пособие / А.И. Дмитрук. – СПб.: Санкт-Петербургский гос. ун-т физ. культуры им. П.Ф. Лесгафта, 2007. – 58 с.
21. Добровольская, Н. А. Некоторые особенности временной адаптации спортсменов при трансмеридиальных перелётах / Н.А. Добровольская, Г.В. Власов, И.Н. Кувшинчиков, С.И. Шиншина // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2009. – № 5. – С. 77-80.
22. Дорошко, Т. Н. О влиянии геомагнитных возмущений на возникновение пароксизмов мерцательной аритмии / Т.Н. Дорошко // Медицинские новости. – 2002. – №5. – С. 66-68.
23. Дубров, А. П. Лунные ритмы у человека / А.П. Дубров. – М.: «Медицина», 1990. – 169 с.
24. Ежов, С. Н. Основные концепции биоритмологии / С.Н. Ежов // Вестник ТГЭУ. -2008. – №2 – С. 104-121.
25. Ежов, С. Н. Хронорезистентность, биоритмы и функциональная резистентность организма в фазах десинхроноза при временной адаптации / С.Н. Ежов // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – №4. – С. 77-81.
26. Загускин, С. Л. Ритмы клетки и здоровье человека / С.Л. Загускин. – Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета. – 2010. – 292 с.
27. Калита, Т. Ю. Инфраничные ритмы роста, деления клеток и репродукции у морских водорослей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук: 03.00.18 / Т.Ю. Калита. – Владивосток, 2007. – 23 с.
28. Кашкина, Е. И. Хронобиологический подход к оценке клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Е.И. Кашкина, Р.В. Лякишева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 52-55.
29. Клинико-психофизиологические характеристики профессиональных стрессогенных нагрузок у врачей скорой помощи / В.Г. Белов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – №2. – С. 108-114.
30. Корнетов, Н. А. Распространенность и клинико-хронобиологические проблемы сезонных аффективных расстройств и их субсиндромальных форм / Н.А. Корнетов, Г.Г. Симуткин // Azerbaijan Psychiatric Journal. – 2001. – №4. – С. 26-34.
31. Костродымов, Н. Н. «Летнее» время и демография / Н.Н. Костродымов, С.Н. Рогов // Аналитический вестник. – 2009. – № 16. – С. 40-46.
32. Кэттайл, М. В. Патофизиология эндокринной системы / М.В. Кэттайл, Р.А. Арки. – М.: Невский диалект, 2001. – 336 с.
33. Ластовченко, В. Б. Напряжённость труда операторов как фактор десинхронизации суточных биоритмов организма / Ластовченко В.Б., Ткаченко О.М. // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2009. – Т.9, № 15-16. – С. 24-30.
34. Линденбратен, В. Д. Биоритмологические аспекты эндоэкологии (на примере явлений хронического маятникообразного десинхроноза) / В.Д. Линденбратен С.З. Савин, В.Г. Пономаренко // Успехи современного естествознания. – 2004. – №2. – С. 51.
35. Мендель, В. Э. Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике / В.Э. Мендель, О.И. Мендель // Русский Медицинский Журнал. – 2010. – №4. – С. 1-6.
36. Миронов, С. М. Нельзя рисковать здоровьем людей / С.М. Миронов // Аналитический вестник. – 2009. – № 16. – С. 5-12.
37. Мозговая, Н. Н. Психология человека: индивид и индивидуальность: учебное пособие / Н.Н. Мозговая. – Ростов-на-Дону: ПИ ЮФУ, 2010. – 64 с.
38. Опенко, Т. Г. Системный анализ феномена самоубийств / Т.Г. Опенко. – Новосибирск: Издательство Сибирского отделения Российской академии наук, 2009. – 116 с.
39. Павленко, О. В. Обзор нормативно-правового регулирования вопросов исчисления времени / О.В. Павленко // Аналитический вестник. – 2009. – № 16. – С. 54-65.
40. Павлович, Н. В. Биомагнитные ритмы / Н.В. Павлович, С.А. Павлович, Ю.И. Галлиулин. Минск: «Университетское», 1991. – 136 с.
41. Парахонский, А. П. Ритмическая природа иммунного ответа / А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2006. – №12. – С. 69.
42. Петров, В. И. Хронофармакотерапия основных сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Петров, П.А. Бакумов, А.В. Ягодкин // Новые лекарства и новости фармакотерапии: научно-информационный журнал. – 2000. – №7. – С. 3-6.
43. Пронин, А. В. Изучение возможностей медикаментозной коррекции и реабилитации расстройств, связанных с суточной дизритмией, изучение зависимости эффективности лечения от суточных ритмов / А.В. Пронин // Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН. – 2000.
44. Путилов, А. А. "Совы", "жаворонки" и другие люди / А.А. Путилов. – Новосибирск: Издательство Сибирского университета, 2003. – 608 с.
45. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь и суициды в Беларуси / Ю.Е. Разводовский // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2011. – №1. – С. 35-43.

46. *Свердлов, Л. С.* Депривация сна как метод лечения больных с депрессивными состояниями: Методические рекомендации / Л.С. Свердлов, И.О. Аксёнова // Ленинград, 1980. – 16 с.
47. *Сифр, М.* Один в глубинах Земли / М. Сифр. – Москва: Мир, 1966. – 123 с.
48. *Тананакина, Т. П.* Хронотипические особенности человека / Т.П. Тананакина // Семейная медицина. – 2009. – №1. – С. 66-70.
49. *Уздинова, О. И.* Биоритмологические особенности динамики физической работоспособности и спортивной результативности у легкоатлетов-бегунов разной спортивной квалификации / О.И. Уздинова // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2006. – №2. – С. 244-247.
50. *Улащик, В.С.* Биологические ритмы и хронотерапия / В.С. Улащик // Медицинские новости. – 1996. – №2. – С. 2-8.
51. *Физиология человека* / под редакцией В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. – М.: Медицина, 2003. – 656 с.
52. *Хаснулин, В. И.* Здоровье человека и введение «летнего» времени / В.И. Хаснулин // Аналитический вестник. – 2009. – №16. – С. 13-30.
53. *Хижняк, Ю. Ю.* Особенности течения бронхиальной астмы в условиях муссонного климата Сахалина: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.43 / Ю.Ю. Хижняк; Дальневосточный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН. 2009. – 143 с.
54. *Хижняк, Ю. Ю.* Системный анализ влияния климата Сахалина на течение бронхиальной астмы / Ю.Ю. Хижняк, Н.С. Безруков // Информатика и системы управления. – 2008. – №2(16). – С. 179-181.
55. *Хильдебрандт, Г.* Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
56. *Хроноструктура ритмов сердца и факторы внешней среды:* монография / Т.К. Бреус [и др.]. – М: Российский университет дружбы народов, 2002. – 232 с.
57. *Худзиев, Б. Г.* Клинические и биоритмологические аспекты реабилитации-ции больных инфарктом миокарда: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.06; 14.00.51/ Б. Г. Худзиев; Гл. воен. клин. госпиталь им. Н.Н. Бурденко. – М., 2005. – 161 с.
58. *Цуканов, Б. И.* Время в психике человека / Б.И. Цуканов. – Одесса: Ас-троПринт, 2000. – 218 с.
59. *Чибисов, С. М.* Влияние гелиофизических факторов на здоровье человека / С.М. Чибисов // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – №5. – С. 15-22.
60. *Чибисов, С. М.* Циркадианные ритмы показателей АД и ЧСС в разных возрастных, половых и профессиональных группах / С.М. Чибисов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – №6. – С. 107.
61. *Чижевский, А. Л.* Земное эхо солнечных бурь. / А.Л. Чижевский. – М.: «Мысль», 1976. – 367 с.
62. *Шапошникова, В. И.* Биологические макроритмы и «критические» периоды в жизни человека / В.И. Шапошникова // Теория и практика физической культуры. – 1977. – №5. – С. 27-28.
63. *Шурлыгина, А. В.* Основные принципы хронотерапии: методическое пособие / А.В. Шурлыгина. – Новосибирск, 2002. – 46 с.
64. *Шурлыгина, А. В.* Основы хронобиологии и хрономедицины в таблицах и схемах: методическое пособие / А.В. Шурлыгина. – Новосибирск, 2001. – 32 с.
65. *Arendt, J.* The effects of chronic small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: a preliminary study / J. Arendt, A. Borbely, C. Francy, J. Wright // Neuroscience Letter. – 1989. – Vol. 45. – P. 317-321.
66. *Barnes, C. M.* Changing to daylight saving times cuts into sleep and increases workplace injuries / C.M. Barnes, D.T. Wagner // Journal of Applied Psychology. – 2009. – Vol. 94, №5. – P. 1305-1317.
67. *Beckett, M.* Mechanisms by which circadian rhythm disruption may lead to cancer / M. Beckett, L.C. Roden // South African Journal of Science. – 2009. – Vol.105, №11-12. – P. 415-420.
68. *Campbell, S. S.* Non-ocular circadian clock resetting in humans / S.S. Campbell, P.J. Murphy // – 2004.
69. *Coren, S.* Daylight Saving Time and traffic accidents / S. Coren // New England Journal of Medicine. – 1996. – №4. – P. 924–925.
70. *Culpepper, L.* The social and economic burden of shift-work disorder / L. Culpepper // The Journal of Family Practice. – 2010. Vol. 59, №1. – P. 3-11.
71. *Erren, T. C.* Shift Work and Cancer: The Evidence and the Challenge / T.C. Erren // Deutsches Ärzteblatt International. – 2010. – Vol. 107(38). – P. 657-662.
72. *Evered, D.* Photoperiodism, melatonin and the pineal / D. Evered, S. Clark. – London: Pitman Press, 1985. – P. 266-283.
73. *Germain, A.* Circadian rhythm disturbances in depression / A. Germain, D.J. Kupfer // Hum. Psychopharmacol Clin Exp. – 2008. – Vol.23. – P. 571–585.
74. *Greenberg, R. J.* Visual prosthesis for improved circadian rhythms and method of improving the circadian rhythms / R.J. Greenberg, M.S. Humayun // – 2006.
75. *Hayes, S.B.* Light source for modulation of circadian rhythms / S.B. Hayes // – 2003.
76. *Katz, G.* Jet Lag and Psychotic Disorders / G. Katz // Current Psychiatry Reports. – 2011. – Vol.13, №3. – P. 187-192.
77. *Konopka, R.J.* Clock mutants of *Drosophila melanogaster* / R.J. Konopka, S. Benzer // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 1971. – Vol.68, №.9. – P. 2112–2116.
78. *Kripke, D. F.* Circadian polymorphisms associated with affective disorders [Electronic resource] / D.F. Kripke, C.M. Nievergelt1, E. Joo, T. Shekhtman // Journal of Circadian Rhythms. – 2009. – Mode of access: <http://www.jcircadianrhythms.com/content/7/1/2>. – Date of access: 28.08.2011.
79. *Kubo, T.* Prospective Cohort Study of the Risk of Prostate Cancer among Rotating-Shift Workers: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study / T. Kubo // American Journal of Epidemiology. – 2006. – Vol.164. (6). – P. 549-555.
80. *Ladislav, V.* SUNDOWNING and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease / V. Ladislav, G.D. Harper, B.C. Manning, R. Goldstein // The American Journal of Psychiatry. – 2001. Vol.158, №5. – P. 704-711.
81. *Lamont E.W.* Circadian Rhythms and Clock Genes in Psychotic Disorders / E.W. Lamont, D.L. Coutu, N. Cermakian, D.B. Boivin // Israel Journal of Psychiatry & Related Sciences. – 2010. – Vol.47(1). – P. 27-35.
82. *Mead, M.N.* Occupational Health: Shift Work–Cancer Debate Goes On / M.N. Mead // Environmental Health Perspective. – 2007. Vol. 115(11). – P. 535.
83. *Megdal, S.P.* Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis / S.P. Megdal // European Journal of Cancer. – 2005. – №41. – P. 2023–2032.
84. *Monteleone, P.* Circadian rhythms and treatment implications in depression / P. Monteleone, V. Martiadis, M. Maj // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2011. – №35. – P. 1569–1574.
85. *Murray, G.* Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder / G. Murray, A. Harvey // Bipolar Disorders. – 2010. – Vol.12. – P. 459–472.
86. *Mustard, C.* Methods for the Surveillance of Work Injury by Time of Day in Ontario / C. Mustard // 2010 Accomplishments Report. – Institute for Work & Health. – 2010. – P.17-18.
87. *Ranal, S.* Circadian rhythm and its role in malignancy [Electronic resource] / S. Ranal, S. Mahmood // Journal of Circadian Rhythms. – 2010. – Mode of access: <http://www.jcircadianrhythms.com/content/8/1/3>. – Date of access: 28.08.2011.
88. *Saricaoglu, F.* The effect of day and night shift working on the attention and anxiety levels of anesthesia residents / F. Saricaoglu, [et al.] // Turkish Journal of Psychiatry. – 2005. – №16(2). – P. 1-6.
89. *Schernhammer, E.S.* Rotating night shifts and risk of skin cancer in the nurses' health study / E.S. Schernhammer, P. Razavi, A.A. Qureshi, J. Han // Journal of the National Cancer Institute. – 2011. – №103(7). – P. 602-606.
90. *Siegel, J. M.* Clues to the functions of mammalian sleep / J. M. Siegel // Nature. – 2005. – Vol.437. – P.1264–1271.
91. *Tauber, E.* Genomic approaches for studying biological clocks / E. Tauber, Charalambos P. Kyriacou // Functional Ecology. – 2008. – Vol.22. – P. 19– 29.
92. *Terman, M.* Light Therapy for Seasonal and Nonseasonal Depression: Efficacy, Protocol, Safety, and Side Effects / M. Terman, J. Terman // CNS Spectrums. – 2005. №10. – P. 647-663.
93. *Van Reeth, O.* Biology of circadian rhythms: possible links to the pathophysiology of human depression. / O. Van Reeth, S. Maccary // Medicographia. – 2007. – Vol.29. – P. 17–21.
94. *Viswanathan, A.N.* Night Shift Work and the Risk of Endometrial Cancer / A. N. Viswanathan, S.E. Hankinson, E.S. Schernhammer //

Обзоры и лекции ☆

Cancer Research. – 2007. – Vol.67 (21). – P. 10618-10622.

95. *Wirz-Justice, A.* Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? / A. Wirz-Justice, R.H. Van den Hoofdakker // Biol Psychiatry. – 1999. – №8. – C.445-453.

96. *Wulff, K.* Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease / K. Wulff, S. Gatti, J.G. Wettstein, R.G. Foster // Nat. Rev. Neurosci. – 2010. – №11(8). – P. 589-599.

97. *Yerushalmi, S.* Evidence for the adaptive significance of circadian rhythms / S. Yerushalmi and R.M. Green // Ecology Letters. – 2009. – Vol.12. – P. 970–981.

98. *Zhao, I.* Shift work and work related injuries among health care workers: A systematic review / I. Zhao // Australian journal of advanced nursing. – 2010. – Vol.27, №3. – P. 62-74.

Поступила 18.09.2012 г.