

ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ АЛЛОСТАТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Датиева Ф.С., Нартикоева М. И., Мамиева С.Ч., Газзаева Н.А., Бериева Л.К.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального Государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: faaroo@mail.ru

В исследовании изучали сезонные особенности временной организации сердечно-сосудистой системы у молодых лиц в рамках формирования аллостатического состояния (успешной адаптации) и развития десинхроноза (дистресса). Структуру биоритмов изучали у 53 здоровых добровольцев (студентов-медиков) в возрасте от 18 до 23 лет в осенний, зимний и весенний периоды 2016-2017 гг. методом авторитмометрии АД в течение 3 последовательных суток через каждые 3 часа (7.00, 10.00, 13.00, 16.00, 19.00, 21.00) с использованием программ «Косинор-анализ» (индивидуальный) и Cosinor Ellipse 2006 (групповой анализ). Результаты индивидуального хроноанализа показали, что оптимальным периодом адаптации является осень, когда количество достоверных циркадных ритмов больше 50%. Зимой и весной преобладают лица с десинхронозом, однако на фоне высокого % достоверных ритмов у обследуемых превалируют ультрадианные ритмы. Результаты группового хроноанализа демонстрируют достоверные групповые косиноры основных параметров артериального давления. На основании полученных результатов мы полагаем, что в зимний и весенний сезоны происходит формирование именно аллостатической (адаптационной) перестройки у молодых лиц с преобладанием ультрадианных ритмов, а не ее нарушение с формированием десинхроноза, как считалось ранее, что имеет существенное значение в переоценке диагностики доклинических нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: временная организация, биоритмы, аллостатическое состояние, сезонный десинхроноз, косинор-анализ.

SPECIAL ASPECTS THE TEMPORAL ORGANIZATION PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS IN THE FORMATION ALLOSTATIC STATES IN YOUNG AGE

Datieva F.S., Nartikoeva M.I., Mamieva S.Ch., Gazzaeva N.A., Berieva L.K.

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of Russian Academy of Science, Vladikavkaz, e-mail: faaroo@mail.ru

The researches seasonal peculiarities of temporal organization of cardiovascular system in young people in the framework of the formation of the allostatic state (successful adaptation) and the development of desynchronization (as distress). The structure of biorhythms was studied in 53 healthy volunteers (medical students) aged 18 to 23 years in the autumn, winter and spring periods of 2016-2017 using blood pressure by autorhythmometry method during 3 days every 3 hours (7.00, 10.00, 13.00, 16.00, 19.00, 21.00) with the Cosinor (individual) and Cosinor Ellipse 2006 (group analysis) programs. The results of individual chronoanalysis showed autumn as optimal adaptation period, when the number of reliable circadian rhythms was more than 50%. In winter and spring predominated persons with desynchronization, however, against the background of a high % of reliable rhythms, ultradian rhythms prevailed. The results of group chronoanalysis demonstrate reliable group cosinors of the main parameters of blood pressure. Based on the results obtained, we believe that in the winter and spring seasons, it is precisely the allostatic (adaptive) restructuring that occurs in young people with a predominance of ultradian rhythms, rather than its violation with the formation of desynchronization, as previously thought, which is essential in reassessing the diagnosis of preclinical regulation disorders cardiovascular system.

Keywords: temporal organization, biorhythms, allostatic state, seasonal desynchronization, cosinor-analysis.

Результаты многолетнего хрономониторинга здоровья населения РСО-Алания среди различных групп населения (студенты-медики, здоровые добровольцы, пациенты с сердечно-сосудистой патологией) (Хетагуровой Л.Г. с соавт., 1997-2014) расширили понимание механизмов временных кодовых внутри- и межсистемных взаимодействий в норме и при различных формах десинхронозов на этапе доклинических проявлений, в ходе становления и

развития типовых патологических процессов, нарушений макро- и микрогемодинамики. По результатам хрономониторинга более чем у 30% относительно здоровых лиц присутствуют признаки декомпенсированного десинхроноза, составляющего патогенетическую основу дизрегуляторных нарушений; среди лиц с нозологиями количество диагностированных десинхронозов на порядок выше [1-3]. Ранее при определении структуры биоритмов сердечно-сосудистой системы различали следующие формы биоритмологического статуса [4]: I – *состояние успешной адаптации*, если более 70% достоверных ритмов - циркадианные; II – *физиологический (компенсированный) десинхроноз* (компенсированное напряжение адаптации), количество достоверных суточных ритмов менее 60% с тенденциями в изменении синфазности, уменьшением или увеличением амплитуды, увеличением зоны блуждания акрофаз более трех часов; III – *патологический (декомпенсированный) десинхроноз*, число достоверных суточных ритмов менее 50%, изменены мезоры более чем на 25%, резко снижена амплитуда, отмечается асинхронность ритмов вплоть до противофазности [4; 5] (рис. 1).

С учетом формирования современной концепции стресса и «аллостаза» физиологический десинхроноз можно определить как форму аллостатического состояния (успешную адаптацию), а патологический десинхроноз, или уже собственно десинхроноз (Д) [6], – как дистресс, сформированный в ситуации, когда стабильность гомеостатических реакций уже невозможно удержать под действием нарастающей аллостатической нагрузки [7; 8]. Теорию «аллостаза» используют и в случае эустресса, когда изменения организма носят позитивный характер и повышают его резистентность к неблагоприятным факторам внешней среды [9]. Именно этой теорией можно объяснить эффекты закаливания, спорта, вакцинации и ряда других положительных феноменов. Некоторые авторы вводят понятие «аллостатическая буферная емкость» – т.н. поддержание определенной динамической устойчивости [10], при которой эустресс рассматривается как увеличение аллостатической буферной емкости, что приводит к улучшению здоровья, снижению заболеваемости и смертности [10]. При слишком длительном пребывании организма в готовности к стрессу или под воздействием длительного стрессового фактора развивается «аллостатическая нагрузка» (*allostatic load*).



Рис. 1. Интеграция классического и хронопатофизиологического подходов в понимании стресса (ВО ССС – временная организация сердечно-сосудистой системы)

Целью исследований стало изучение структуры временной организации сердечно-сосудистой системы с точки зрения формирования аллостатического состояния (успешной адаптации) и развития десинхроноза как проявления дистресса у лиц молодого возраста в динамике сезонов года.

Материал и методы исследования

Изучали структуру биоритмов у здоровых добровольцев (студентов медиков ФГБОУ ВО «СОГМА» Минздрава РФ) в возрасте от 18 до 23 лет ($n=53$, средний возраст $21,5 \pm 1,4$) в осенний, зимний и весенний периоды 2016-2017 гг. Все испытуемые были ознакомлены с протоколом исследований, от них было получено информированное согласие. Временную организацию сердечно-сосудистой системы исследовали методом ауторитмометрии, которую проводили в течение 3 последовательных суток через каждые 2-3 часа (7.00; 10.00; 13.00; 16.00; 19.00; 21.00), изучали систолическое (САД), диастолическое (ДАД), пульсовое (ПАД), артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Для определения параметров индивидуальных биоритмов использовали метод косинор-анализа [11]. В данном исследовании предварительно высчитывали вероятность достоверных ритмов по периоду и уже затем проводили анализ параметров биоритма в различных временных категориях (инфра-, ультра- или циркадианных). По результатам индивидуального хроноанализа оценивали наличие *состояния успешной адаптации* (количество достоверных ритмов с преобладанием циркадианных $\geq 50\%$) и *десинхроноза* (количество достоверных ритмов менее 50%, среди достоверных ритмов % циркадианных

ритмов минимальный).

Для оценки групповых ритмов проводили анализ с использованием программы Cosinor Ellipse 2006 с оценкой доверительных интервалов мезора (h), амплитуды (A) и акрофазы (Phi) [12].

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам индивидуального хроноанализа биоритмов (табл. 1), максимальное количество успешно адаптированных студентов (50%) определяется у обследуемых в осенний сезон года, при этом количество достоверных циркадианных ритмов составляет более 50%. Зимой и весной преобладают лица с Д, однако количество лиц с 50% и более достоверных ритмов выше, чем количество лиц с успешной адаптацией, при этом преобладание циркадианных ритмов встречается в единичных случаях – в этих случаях превалируют ультрадианные ритмы.

Таблица 1

Структура биоритмов у студентов-медиков

Осень (n=24)				Зима (n=15)				Весна (n=14)			
Юноши		Девушки		Юноши		Девушки		Юноши		Девушки	
Состояние ВОФФ*											
УА*	Д*	УА	Д	УА	Д	УА	Д	УА	Д	УА	Д
6	5	6	7	0	1	1	13	2	3	1	8
Кол-во достоверных ритмов (%)											
≥50	≤50	≥50	≤50	≥50	≤50	≥50%	≤50	≥50	≤50	≥50	≤50
6	5	6	7	1	0	4	10	3	2	7	2
% циркадианных ритмов у лиц с кол-вом достоверных ритмов ≥50%											
≥50	≤50	≥50	≤50	≥50	≤50	≥50%	≤50	≥50	≤50	≥50	≤50
6		6			1	1	3	2	1	1	4

*Примечание: ВОФФ – временная организация физиологических функций, УА – успешная адаптация, Д – десинхроноз.

Не учитывая теории «аллостатического состояния», однозначно можно говорить о патологических изменениях в структуре биоритмов зимой и весной в группе обследованных студентов. Однако, принимая во внимание наличие аллостатической подстройки биоритмов, можно предположить, что зимой и весной преобладают лица с адаптивной перестройкой биоритмов ССС, причем перестройка сопровождается формированием достоверных ультрадианных ритмов, адаптивный характер которых неоднократно рассматривался.

На рисунке 2 представлены индивидуальные биоритмы студентки Д-вой (19 лет) с десинхронозом, при этом 63,6% ритмов по результатам ауторитмометрии достоверны, и эти явления происходят на фоне полного отсутствия жалоб со стороны испытуемых, т.е., как мы полагаем, в состоянии эустресса, связанного с адаптацией к сезонам года во время учебной деятельности.

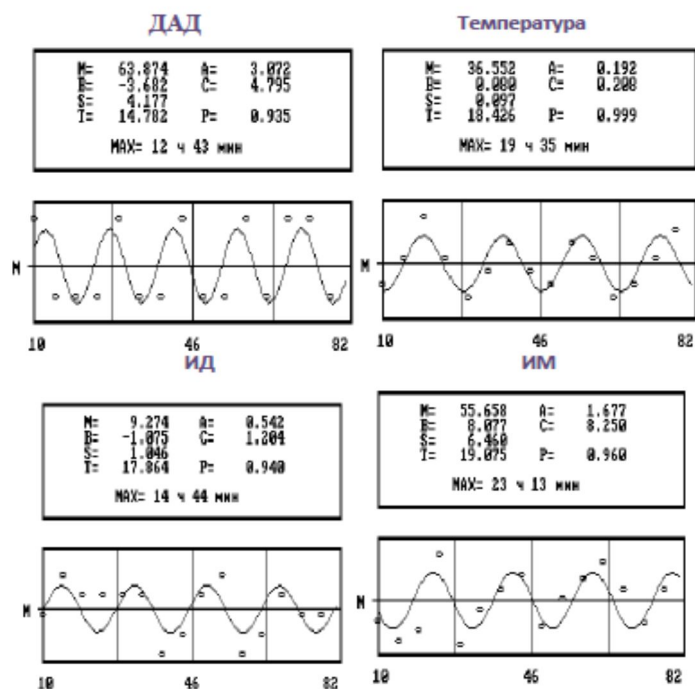


Рис. 2. Индивидуальные биоритмы студентки Д., 19 лет, с десинхронозом (ДАД – диастолическое артериальное давление, ИД – индивидуальная минута, ИМ – индивидуальная минута)

При стрессе присутствует перестройка биоритмов ССС. Так, в наших исследованиях у пациентов с хронической ожоговой токсемией через два месяца после ожоговой травмы присутствовали только единичные циркадианные ритмы (ЦР), в большинстве случаев преобладали ультра- и инфрадианные ритмы (УР и ИР), при этом механизмы адаптации «раскачивали» периоды ритмов в поиске адаптации, а программный комплекс хроноанализа («Косинор») на основании одних и тех же данных высчитывал несколько статистически значимых вариантов реализации биоритма (рис. 3) [13]. При этом адаптивный характер ультрадианных ритмов, по нашему мнению, сохраняется при длительности периода от 12 до 21 часа, при меньшей периодичности закрепившиеся ультрадианные ритмы характеризуются «поломом» циркадианной периодичности с формированием острого или хронического Д. Мы полагаем, что перестройка временной организации биоритмов у студентов с циркадианных на ультрадианные периодичности с периодом 12-21 час носит адаптивный характер.

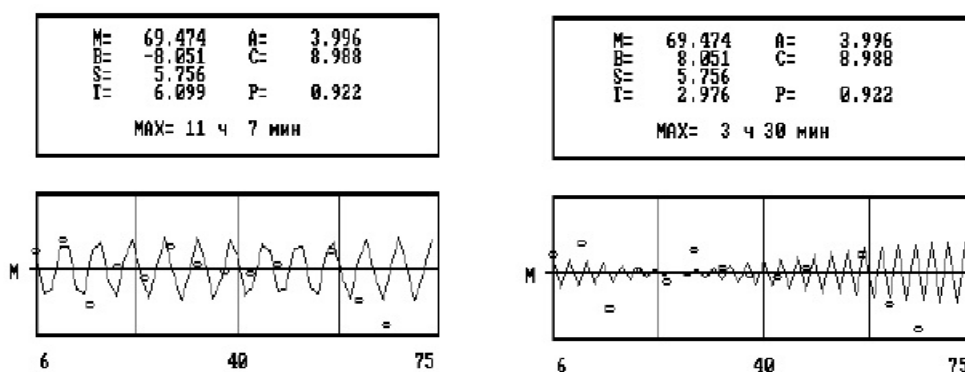


Рис. 3. Варианты поиска ритма диастолического артериального давления у пациента З., 25 лет (ожоговая болезнь) (T - период ритма лежит в ультрадианном спектре, по данным программы «Rhythm», ритм достоверный ($p=0,922$))

Полученные результаты группового хроноанализа девушек между осенним и весенним сезонами представлены в таблице 2. В группу анализа включали лиц с наличием достоверных ритмов (цирка-, ультра- и инфрадианных) более 50%.

Таблица 2

Результаты сезонного группового хроноанализа АД и пульса у девушек

Сезон года	Показатель	Период (ч)	h	p	A	p	Phi	p
Осень	САД	24	105,334	0,747	6,342	15,240	14,136	5,791
		14	108,969	0,197	2,859	6,923	0,089	5,585
	ДАД	24	78,500	0,927	4,041	19,398	-4,548	3,757
		16	78,750	0,539	2,500	13,082	1,639	4,116
	ЧСС	24	78,608	0,957	3,041	23,374	13,459	3,470
		14	80,065	0,605	2,335	11,976	-0,681	5,729
Весна	САД	24	110,753	0,777	4,596	8,703	15,142	3,044
		14	113,272	0,256	2,611	4,262	0,990	3,280
	ДАД	24	74,486	0,812	3,089	7,248	3,194	2,214
		14	72,813	0,500	1,444	3,705	8,278	2,109
	ЧСС	24	77,275	0,848	6,758	27,687	16,208	6,646
		14	80,909	0,592	3,723	14,907	2,255	6,567

Примечание: $p=95\%$ (по данным программы «Косинор-анализ»).

Программа группового хроноанализа позволяет искать возможные биоритмы с определением их достоверности. Мы видим, что осенью мезоры САД ниже весенних, ДАД – выше, мезоры пульса практически одинаковы (табл. 2). Акрофазы большинства циркадианных ритмов приходятся на дневные часы (САД, ЧСС), весной они сдвинуты к вечеру на 1-3 часа. Однако при построении групповых суточных косиноров достоверные кривые присутствуют только в весенний сезон года (рис. 4).

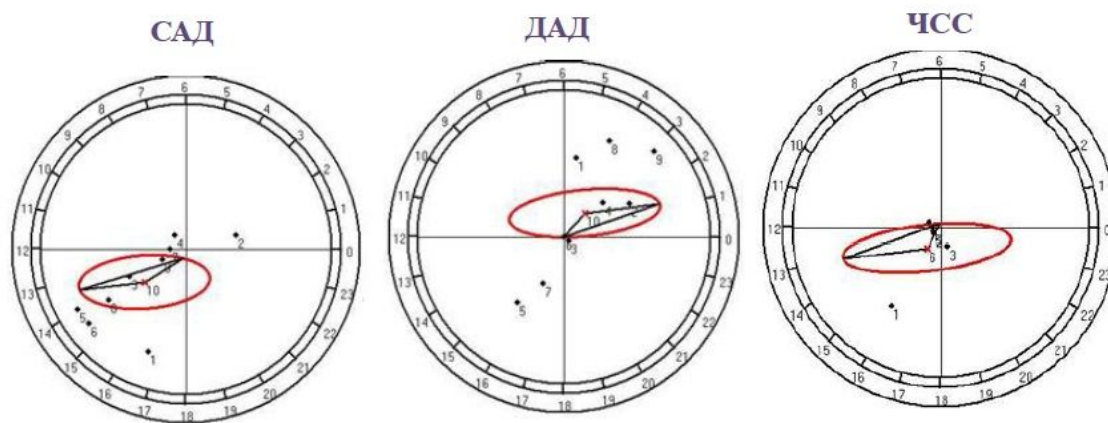


Рис. 4. Групповые косиноры (период 24 часа)

Таким образом, получается двойственная картина: несмотря на кажущееся наличие Д в группе девушек в весенний сезон года (по данным индивидуального хроноанализа), мы видим наличие достоверных групповых косиноров. Возможно, происходит только подстройка биологических ритмов, связанная с сезонным аллостатическим состоянием.

Какова же практическая значимость полученных результатов?! Наличие именно аллостатической (адаптационной) перестройки у молодых лиц при преобладании УР, а не ее нарушение, как считалось ранее, имеет существенное значение в переоценке диагностики доклинических нарушений регуляции ССС. Мы полагаем, что на основании полученных результатов собственно верификация «десинхроноза» характеризуется снижением количества достоверных ритмов менее 50%, преобладанием среди достоверных высоко- или низкоамплитудных ультрадианных ритмов с периодом до 12 часов, инфрадианных ритмов, смещением акрофаз относительно хронотипа более чем на 5-6 часов. В этой ситуации качество здоровья может быть представлено следующими группами: I – лица с успешной адаптацией; II – лица с десинхронозом.

Формирование собственно десинхронозов чаще происходит в более старшем возрасте, при накоплении аллостатической нагрузки, сопровождается поломом циркадной и ультрадианной составляющей. В этом случае десинхроноз выступает как компонент дизрегуляторной патологии, включая целый ряд латентных компонентов, которые ранее были заблокированы локальными и системными адаптационными механизмами. К примеру, адаптационные механизмы блокируют негативное воздействие ряда мутаций, в том числе в системах гомостаза и микроциркуляции. В связи с этим роль большинства мутаций в системах гомостаза и микроциркуляции показательна лишь для взрослых пациентов [14] – «выраженность рисков при носительстве мутаций и полиморфизмов у детей и взрослых различается в соответствии с возрастом и связана с наличием приобретенных факторов

риска», которыми, на наш взгляд, могут быть патологические десинхронозы. А учитывая факт, что «информационная трансляция нарушений биоритмов на совместно функционирующие звенья зависит от степени их физиологической взаимосвязи», то дизрегуляторная патология ССС отражается на работе большинства функциональных систем организма [15], способствуя закреплению нарушений уже на морфологическом уровне.

В 80-е годы Ф.З. Меерсоном была предложена концепция «индивидуальной – фенотипической адаптации организма к среде», успешность которой связана с «долговременной адаптацией» и обеспечивается вначале перестройкой регуляторных механизмов, а затем их закреплением на уровне структур организма с вовлечением ЦНС и высшей нервной деятельности. Теория аллостаза [9] объясняет развитие отсроченных патологических процессов и согласуется с ранее высказанными принципами [1-3]. Некоторые исследователи [8] выделяют несколько форм устойчивых «аллостатических состояний» с поддержанием нескольких уровней устойчивой адаптации, которые различаются уровнем аллостатической (стрессорной) нагрузки.

Заключение. С учетом вышеизложенных положений сезонная адаптация является формированием аллостатического состояния с характерной перестройкой временной организации физиологических функций в форме «успешной адаптации» (эустресса) и развития десинхроноза (дистресса), причем в молодом возрасте процент успешности адаптации выше. В наших исследованиях у молодых лиц успешная адаптация, связанная с сезонной динамикой, достигается с равнозначным участием цирка- и ультрадианных ритмов.

Список литературы

1. Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Благодоров М.Л. Хронобиология и хрономедицина. М.: РУДН, 2018. 828 с.
2. Руководство по хронобиологии и хрономедицине / Под ред. С.И.Рапопорта, В.И.Фролова, Л.Г.Хетагуровой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 480 с.
3. Рапопорт С.И., Чибисов С.М., Благодоров М.Л. Актуальные проблемы хронобиологии и хрономедицины // Клиническая медицина. 2013. Т. 91, № 9. С. 71-73
4. Хетагурова Л.Г., Гатагонова Т.М., Урумова Л.Т., Ботоева Н.К., Лунева О.Г., Тагаева И.Р., Датиева Ф.С., Медоева Н.О., Беляева В.А. Стресс (Хрономедицинские аспекты). Владикавказ: Проект-Пресс, 2010. 192 с.
5. Хетагурова Л.Г., Датиева Ф.С., Тагаева И.Р., Медоева Н.О. Поиск возможности использования интегративного подхода в анализе роли генетического полиморфизма в

развитии десинхронозов и социально значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы с позиции хрономедицины // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, Вып. 23. С. 21-25.

6. Чибисов С.М., Катинас Г.С., Дементьев М.В., Киричек А.А., Сорокин А.В., Харлицкая Е.В., Еремина И.З., Дрогова Г.М. Десинхроноз циркадианного ритма функции кровообращения при сменном режиме работы // Современные проблемы науки и образования. 2011. №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=4971> (дата обращения: 25.11.2019).

7. Рапопорт С.И., Чибисов С.М., Благодоров М.Л. Актуальные проблемы хронобиологии и хрономедицины (по материалам съезда) // Клиническая медицина. 2013. Т. 91, №9. С. 71-73.

8. Куприянов Р.В., Жданов Р.И. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014. Т. 64, №1. С. 21.

9. Sterling P., Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. Handbook of life stress cognition and health. N.Y.: John Wiley and Sons. 1988. P. 629– 649.

10. Skinner M.L., Shirtcliff E.A., Haggerty K.P., Coe Ch.L., Catalano A.F. Allostasis model facilitates understanding race differences in the diurnal cortisol rhythm. Development and Psychopathology. 2011; 23(4): 1167–1186. DOI:10.1017/S095457941100054X1167.

11. Асланян Н.Л., Кришян Э.М. Косинор анализ биологических ритмов. Метод. Рекомендации. Ереван, 1979. 15 с.

12. Корягина Ю.В., Нопин С.В. Cosinor Ellipse 2006 № 2006611345 // Программы для ЭВМ. (офиц. бюл.). 2006. № 3 (56). С.42.

13. Датиева Ф.С., Дудиева Л.З., Тагаева И.Р. Микроциркуляция и временная организация сердечно-сосудистой системы у пациентов с ожоговой болезнью // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т.24, №2. С.54-59.

14. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека //Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С.4-9.

15. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология: Рук-во для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002. 632 с.