



Хронобіологія

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
ННЦ "ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ"
КАФЕДРА ЦИТОЛОГІЇ, ГІСТОЛОГІЇ
ТА БІОЛОГІЇ РОЗВИТКУ

**Держинський М.Е.,
Варенюк І.М., Демянчук Н.В.**

Хронобіологія

(біоритмологія)

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Київ - 2013

УДК 57.034
ББК 28.0 я73

Рецензенти:
д-р біол. наук, проф. М.Ю. Макаруч
д-р біол. наук, проф. Т.Ю. Квітницька-Рижова
д-р вет. наук, проф. В.Т. Хомич

*Затверджено до друку Вченою радою ННЦ "Інститут біології"
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
(протокол № 3 від 15 жовтня 2013 року)*

Авторський колектив: М.Е. Держинський, І.М. Варенюк, Н.В. Демянчук

Хронобіологія : навчальний посібник / М.Е. Держинський,
І.М. Варенюк, Н.В. Демянчук – К.: "Інтерсервіс", 2013. – 242 с.

Системно викладено основи хронобіології (біоритмології). Проаналізовано сучасні уявлення щодо історії розвитку хронобіології, класифікації біоритмів, методів обробки результатів хронобіологічних досліджень. Наведені теоретичні і практичні аспекти застосування основних хронобіологічних прийомів, що ввійшли у практику сьогоденної біології та медицини.

Для студентів біологічних та медичних факультетів вищих навчальних закладів.

УДК 57.034
ББК 28.0 я73

ISBN 978-617-696-171-0

© М.Е. Держинський, І.М. Варенюк, Н.В. Демянчук, 2013
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка, 2013
© "Інтерсервіс", 2013

З М І С Т

Вступ	6
Історія розвитку хронобіології	8
Класифікація біоритмів	10
Методи обробки результатів хронобіологічних досліджень	12
Добові ритми	18
Загальна характеристика та основні властивості	
добових (циркадних) ритмів	18
Добові ритми рухової активності	21
Добові ритми харчування	23
Добові міграції	28
Добові репродуктивні ритми	32
Ритм сон-неспаня	37
Добовий "біологічний годинник". Орієнтація в просторі	48
Нейроендокринний контроль добових ритмів	52
Регуляція добових ритмів у клітині	59
Організація циркадної системи в організмі	63
Генетична основа циркадної системи організму. Часові гени	66

Формування й зміни добових ритмів в онтогенезі	80
Виникнення та еволюція добових ритмів; їхнє адаптивне значення	84
Добові ритми людини	87
Порушення добової ритміки людини. Десинхронози, їх профілактика та лікування	102
Хронотерапія та хронофармакологія	121
Ультрадiанні ритми	132
Внутрішньоклітинні ультрадiанні ритми	132
Ультрадiанні ритми фізіологічних процесів	140
Інфрадiанні ритми	143
Місячні припливно-відпливні ритми	145
Геофізичні основи виникнення припливів та відпливів	145
Місячно-добові припливно-відпливні (циркатідальні) ритми	151
Місячно-місячні та місячно-півмісячні (циркамісячні) ритми	156
Сезонні ритми	159
Загальна характеристика та основні властивості сезонних (навколорічних, цирканних) біоритмів	159
Сезонні ритми квітання рослин	163
Зимова сплячка та діпауза	166
Сезонні міграції тварин	184

Сезонний ритм розмноження тварин	190
Сезонні ритми людини	196
Фотоперіодизм та механізми його регуляції	201
Механізми регуляції сезонних біоритмів	204
Багаторічні ритми та мегаритми	207
11-річний ритм Сонячної активності	207
Вплив сонячної активності та магнітних бур на людину	210
Ритми з періодом у декілька років на популяційному рівні ("хвилі життя")	223
Багаторічні ритми внаслідок поєднання кількох ритмів із меншим періодом	228
Мегаритми	228
Ритми та цикли в літосфері	230
Література	234

ВСТУП

Хронобіологія (біоритмологія) (від дав.-гр. χρόνος - час) - науковий напрямок, що вивчає біологічні ритми (загальні властивості, механізми, еволюцію, можливості практичного застосування) на всіх рівнях ієрархічної організації живої матерії (від молекулярно-субклітинного до біогеоценотичного). Іншими словами, вона досліджує організацію біологічних систем у часі. У 1971 році на міжнародному симпозиумі було дано таке визначення хронобіології: хронобіологія - галузь науки, що вивчає та кількісно оцінює механізми біологічної часової структури, включаючи ритмічні прояви життя.

Ритм біологічний - повторення деякої події у біологічній системі через більш-менш регулярні проміжки часу.

Основними параметрами біоритмів є такі показники: 1) **період** - відрізок часу, необхідний для повного однократного повторення ритму; 2) **акрофаза** - точка часу в періоді, коли відзначається максимальне значення досліджуваного параметра; 3) **мезор** - рівень середнього значення показників досліджуваного процесу; 4) **амплітуда** - різниця між мінімальними та максимальними значеннями досліджуваного процесу протягом одного біологічного циклу.

Ритми пронизують і впорядковують усі прояви життя. Донедавна вважали, що ритми - це "острівці" закономірності, передбачуваності в морі стихійності, випадковості. Періодичні процеси в біологічних системах дають ряд переваг: захоплювання (синхронізація) забезпечує узгодження в часі й просторі; осцилятори дозволяють передбачати й попереджати зовнішні зміни; нарешті, коливання підвищують ефективність керування й комунікації

в системах. Наявність ритму розглядалася в якості деякого досить високого рівня організації. Однак тепер науковий світогляд поступово змінюється: ритм нині вважається всього лише спрощеним частковим випадком хаотичного руху. Найважливішою функцією хаосу, імовірно, є підтримка біорізноманіття.

У складі хронобіології прийнято виділяти **хронофізіологію**, **хроноекологію** та **хрономедицину**. Хронофізіологія вивчає різні ритми змін фізіологічних параметрів. Хроноекологія вивчає екологічні аспекти біологічних ритмів та закономірності їхнього існування на популяційному та біоценотичному рівнях.

Основні завдання й напрямки досліджень хрономедицини:

- 1) взаємодія біоритмів і факторів зовнішнього середовища, адаптація біоритмів до змін різних зовнішніх факторів, організація правильного режиму праці й відпочинку;
- 2) вивчення особливостей біоритмів і динаміки їхніх змін при різних патологіях (хронопатологія);
- 3) вивчення особливостей дії різних лікарських препаратів, токсинів та інших речовин у залежності від фази біоритмів, визначення періодів оптимальної та мінімальної резистентності цих впливів (хронофармакологія та хронотоксикологія);
- 4) розробка оптимальних схем уведення лікарських препаратів та проведення лікувальних процедур у залежності від фази біоритмів (хронотерапія);
- 5) вивчення структурних змін, хвороб та різних патологій, що виникають при порушенні біоритмів, тобто, вивчення десинхронозів

(хронопатологія);

б) хронопрофілактика (профілактика десинхронозів);

7) вивчення циркадного профілю різних фізіологічних процесів із метою визначення норми та ранньої діагностики патологій (хронодіагностика).

З точки зору хронобіології, слід переглянути поняття "норми". Оскільки переважна більшість фізіологічних показників, які мають діагностичне значення, змінюються протягом доби, то важливе значення має час визначення даного параметра. Порівнювати можна лише показники, визначені в один і той же час. Ще краще вивчати добовий профіль даного параметра. Нормальні параметри даного показника в різні години протягом усієї доби називаються *хронодестами*.

Історія розвитку хронобіології

Про існування певних ритмів активності, самопочуття людей і т.д. було відомо ще стародавнім вченим (Гіппократ, Архілох та інші).

Астроном Ж. де Меран (1729 р.) відкрив перший біоритм: він показав, що рухи листків рослин продовжуються навіть у темряві і при постійній температурі з періодом ≈ 24 год. Пізніше ритми рухів листків, розкривання й закривання квіток рослин вивчали Дюамель (досліди в печері), К. Лінней, А. де Кандоль, Х. Дютроше, Ю. Сакс, В. Гофмейстер, Х. Гуделянд. Були спроби виявити невідомий фактор, який ініціює ці ритми.

Великий внесок у вивчення біоритмів зробив В. Гуфеланд. І.М. Сеченов показав роль органів чуття у формуванні біологічних ритмів та сприйнятті часу.

В.І. Вернадський вперше розглянув біосферу як систему організовану не лише в просторі, але й у часі. У 1930 р. він запропонував поняття про біологічний час. О.О. Богомолець у 20-х роках ХХ ст. вивчав індивідуальні фізіологічні ритми.

Але все це були епізодичні і, в основному, описові роботи. Хронобіологія як наука починає оформлюватись у 30-ті роки ХХ ст. У 1935 р. було створено міжнародне товариство дослідників біоритмів (з 1971 р. - міжнародне товариство хронобіології). У 1964 р. відбулася перша міжнародна конференція з хронобіології.

Великий внесок у розвиток хронобіології внесли А. Йорес (ФРН), Я. Меллерстрем і Е. Форсгрєн (Швеція), Дж. Хейстінгс, Ф. Браун (США), Дж. Клаудслі-Томпсон, Дж. Харкер (Великобританія). Е. Бюннінгу (ФРН) належить гіпотеза про ендогенну природу біологічних ритмів, висловлена ним на початку 30-х рр. Ю. Ашофф (ФРН) провів фундаментальні дослідження впливу умов зовнішнього середовища на біологічні ритми, у тому числі й людини, і ввів (1951 р.) термін «датчик часу», що позначає чинник, який синхронізує біологічні ритми. Ф. Халберг (США) сформулював (1959 р.) поняття про циркадні ритми і дав уявлення про часову координацію фізіологічних функцій організму. Його заслугою є введення в хронобіологію математичних методів обробки даних із використанням ЕОМ (електронна обчислювальна машина). Ним була встановлена зміна чутливості організму до дії шкідливих чинників залежно від часу доби. Н.Е. Введенський і А.А. Ухтомський дали наукове пояснення закономірностей ритмічних дій на клітину певних факторів і явищу «захоплення» клітиною зовнішнього ритму. Цикл досліджень біологічних ритмів у людини і тварин був проведений К.М. Биковим із співробітниками. А.С. Даніловський плідно розробляв проблему

фотоперіодизму у комах.

Класифікація біоритмів

Єдиної загально визнаної класифікації біоритмів на сьогодні немає.

Ритми можна класифікувати за:

- 1) періодом та іншими характеристиками самого ритму;
- 2) біологічною системою, в якій він спостерігається (клітина, організм, популяція і т. п.);
- 3) природою процесу, що породжує ритм;
- 4) функцією, яку ритм виконує.

Класифікація Н.І. Моїсєєвої і В.Н. Сисуєва (1961):

- 1) ритми високої частоти (від долі сек. до 30 хв.) (наприклад, різні ритми на молекулярному рівні, ЕЕГ, скорочення серця, дихання, перистальтика кишечника);
- 2) ритми середньої частоти (30 хв. - 28 год.);
 - а) ультрадіанні (до 20 год.);
 - б) циркадіанні (20 - 28 год.);
- 3) мезоритми:
 - а) інфрадіанні (28 год. - 6 діб);
 - б) циркасептальні (≈ 7 діб);
- 4) макроритми (20 діб - 1 рік):
 - а) цирканнуальний (навколорічний, сезонний);
- 5) мегаритми (десятки років).

Класифікація Ф. Хальберга (1964):

- 1) ультрадіанні (0,5-20 год.);
- 2) циркадні (навколодобові) (20-28 год.; в їхній основі лежить рух Землі по відношенню до Сонця, Місяця й зірок);
- 3) інфрадiанні (29 год. - 2,5 доби);
- 4) циркасептидіанний (≈ 7 діб);
- 5) циркавігінтідіанний (до 20 діб);
- 6) циркатрігінтідіанний (до 30 діб);
- 7) циркануальний (≈ 1 рік).

Класифікація Ю. Ашоффа (1984):

- 1) добові, циркадіанні (сонячна доба, 24 год.);
- 2) місячні (24 год. 50 хв.; місячна доба; їх ще називають місячно-добові);
- 3) зоряні (23 год. 56 хв.; зоряна доба; період зміни положення Землі по відношенню до зірок);
- 4) півмісячні та місячні, циркамісячні (календарний місяць);
- 5) річні, цирканні;
- 6) багаторічні (наприклад, 11-річний цикл сонячної активності).

Біологічні ритми можуть бути **екзогенними** [зовнішніми (пасивними), наприклад, спів птахів при сході й заході Сонця] і **ендогенними** [внутрішніми (активними)]; ще інколи виділяють **зовнішньо-внутрішні** ритми (вони слідуєть за циклічними змінами якогось зовнішнього фактора, але зберігаються після припинення таких циклічних змін).

Біоритми можуть бути **адаптивними (екологічними)** [їхні періоди близькі до основних геофізичних циклів; значення - адаптація до періодичних змін навколишнього середовища, наприклад, добові чи сезонні ритми] і **фізіологічними** [виявляються в діяльності певних структур організму, наприклад, частота серцевих скорочень, ЕЕГ].

Для багатьох ритмів характерна значна індивідуальна або міжвидова мінливість. Але є чотири особливі ритми, періоди яких у природних умовах не змінюються і приурочені до періодичних змін певних геофізичних явищ: припливи-відпливи, день-ніч, фази Місяця, пори року. Ці ритми мають ще одну спільну рису - вони підтримуються й після припинення дії даного геофізичного фактора (наприклад, добовий ритм зберігається і в умовах постійного освітлення), але трохи змінюють свій період. Оскільки період такого ритму лише приблизно дорівнює відповідному періоду зовнішнього циклу, то до назви цих ритмів додають префікс "цирка" (від лат. *circa* - навколо, приблизно). Таким чином, прийнято розрізняти 4 основні циркаритми: 1) **навколodobовий** [циркадіанний (циркадний), circadian]; 2) **навколоприпливний** (circatidal); 3) **навколomisячний** (circalunar); 4) **навколорічний** [циркануальний (цирканний), circannual].

Методи обробки результатів хронобіологічних досліджень

До результатів хронобіологічних досліджень застосовні всі основні вимоги, що пред'являються й до будь-яких інших біологічних даних, проте є й певні особливості.

Основні завдання при дослідженні біоритмів:

- 1) виявлення параметрів цих ритмів (період, амплітуда, частота і т. п.);
- 2) розподіл на окремі ритми, властиві різним складовим даної біологічної системи (наприклад, розподіл єдиної ЕЕГ на δ -, α -, β -, γ -ритми);
- 3) виокремлення ендогенної та екзогенної складових даного ритму (наприклад, при вивченні циркадного ритму необхідно з'ясувати особливості його виявлення в умовах постійного освітлення і його

- модуляцію та синхронізацію періодичною зміною добового фотоперіоду);
- 4) виявлення природи взаємозв'язку між різними ритмами даної біологічної системи;
 - 5) вивчення змін біоритму при різних впливах, які можуть цей ритм відхиляти, видозмінювати (наприклад, вплив погоди на добовий ритм).

Для вирішення 1-го завдання потрібно зробити формальний математичний опис досліджуваного біоритму. Описувати слід у термінах, прийнятих у математиці для періодичних функцій. У результаті експериментів та спостережень, зроблених за певний час, науковець має ряд даних (ряд цифр), які відображають динаміку досліджуваного процесу за цей відрізок часу. Якщо процес ритмічний, то ці значення мають дати криву, яка може бути описана періодичною функцією.

Дуже важливо визначити період біоритму.

Але на практиці завжди певні випадкові фактори будуть більшою чи меншою мірою відхиляти вимірювані значення, тобто, створювати так звані шуми". Ці "шуми" заважають визначенню параметрів біоритму і впливають на спосіб обробки одержаного матеріалу. Вибір інтервалів, через які проводяться спостереження, тривалість спостережень (для вивчення добового ритму в більшості випадків достатньо 7-10 діб, але не менше 3-4 діб), залежать від ступеня варіювання досліджуваного показника, а також від мети дослідження.

У подальшому показники за певні часові інтервали (наприклад, за кожну годину) підсумовуються й усереднюються. У кожному випадку потрібно знайти оптимальний інтервал часу для усереднення, він буде залежати й від "шумів". Інколи корисну інформацію дає порівняння сум максимальних і мінімальних показників за 12 годин спостережень (або за

якийсь інший час).

У випадку великих "шумів" можна застосувати метод "ковзної середньої" по Плохінському.

Можна побудувати криву (хронограму), знайшовши середні значення для кожного часу доби, отримані протягом багатьох днів (Табл. 1, Рис. 1).

Для вилучення "шумів" можна також відкидати такі результати, коли сума показників за дану добу перевищує в 2 рази й більше середню добову суму за всі дні спостережень.

Таблиця 1

Реєстрація результатів хронобіологічних спостережень

час доби дні спостережень	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
1 день												
2 день												
3 день												
4 день												
5 день												
сер. значення												

Але при усередненні разом із випадковими відхиленнями можна

відкинути й ряд характерних змін ритму, викликаних певними умовами. Тому інколи доцільно будувати декілька хронограм (наприклад, окремо для теплих і холодних днів).

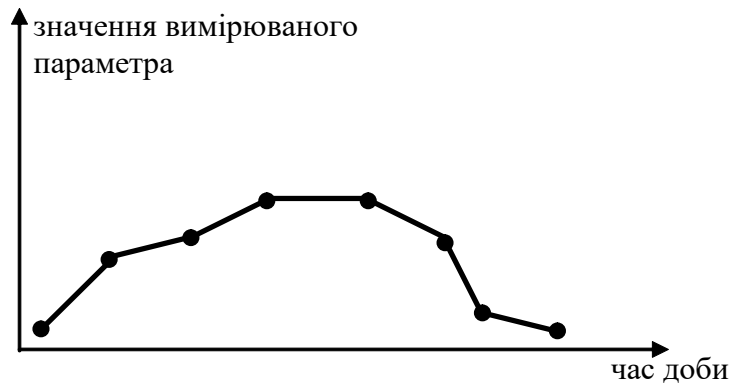


Рис. 1. Приклад хронограми.

При дуже великих варіаціях за різні дні можна виразити показники в % по відношенню до загальної суми значень показника за дану добу, що значно знижує абсолютний розмах варіацій (Табл. 2).

Для з'ясування реальності існування ритму потрібно підрахувати достовірність різниці між параметрами, що спостерігаються в різний час спостережень (наприклад, за допомогою t-критерію Стьюдента).

Ні в якому разі не можна замінювати неперервні багатоденні спостереження періодичними вимірюваннями даного параметра через декілька днів [наприклад, 20-30 квітня (правильно); 10, 13, 17, 20, 24, 26, 30 квітня (неправильно)]. В останньому випадку неможливо буде відрізнити ритм від тренду, а також неможливо бути впевненим у відсутності поєднання декількох ритмів.

Таблиця 2

Вираження у відсотках результатів хронобіологічних спостережень

	1-а доба		2-а доба		3-а доба	
	кількість	відсоток	кількість	відсоток	кількість	відсоток
6 год.	15	30%	3	30%	45	30%
12 год.	20	40%	4	40%	60	40%
18 год.	10	20%	2	20%	30	20%
24 год.	5	10%	1	10%	15	10%
разом	50	100%	10	100%	150	100%

У випадку підозри на поєднання декількох ритмів слід проводити частотний аналіз (Рис. 2). Такий аналіз дозволяє розділити досліджуваний процес на ряд біоритмів, виявити їхню потужність, співвідношення між ними. Частотний (спектральний) аналіз часто проводять за допомогою перетворення Фур'є: $F(v) = \int f(t) e^{-i*v*t} dt$; $i = -1$; v — частота; $F(v)$ — результат перетворення.

Однак слід пам'ятати, що при певному інтервалі часу, через який проводиться сумація, "шуми" можуть виявлятися у вигляді піків. Щоб відділити "шуми" від біоритмів, слід змінити декілька разів інтервал сумації. Якщо це біоритм, то пік не повинен зникнути.

Щоб визначити залежність біоритму від якихось зовнішніх факторів і характер взаємозв'язку між ними, потрібно представити графік змін досліджуваного параметра і графік змін даного зовнішнього фактора.

Потім проводять кореляційний аналіз. Ще краще провести частотний аналіз для обох параметрів (зовнішніх і внутрішніх) і провести оцінку когерентності їхніх спектрів (тобто накласти один частотний графік на другий і виявити ступінь їхнього збігу).

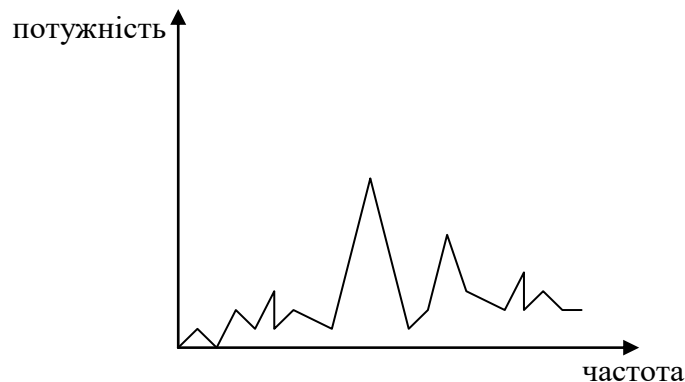


Рис. 2. Приклад результатів частотного аналізу.

Широкого поширення в біоритмологічних дослідженнях набув метод косінор-аналізу. Спочатку добові криві апроксимуються гармонічною

функцією:
$$f(t) = A \cos \frac{2\pi}{T} (t - \varphi) + M ,$$

де: M - постійна складова, A - амплітуда коливань, T - період коливань, t - час в даний момент, φ - фаза максимуму (акрофаза). Потім проводиться векторне усереднення індивідуальних амплітуд та акрофаз, визначається їх математичне очікування та довірчі межі.

ДОБОВІ РИТМИ

Загальна характеристика та основні властивості добових (циркадних) ритмів

Добовими (циркадними, циркадіанними) називають такі біоритми, період яких у середньому приблизно дорівнює періоду обертання Землі навколо своєї осі (тобто, 20-28 годин).

Циркадні ритми існують в усіх живих системах. Поки що не виявлено жодного виду, в якого не було б добового ритму, або замість нього був якийсь інший ритм. Періодично протягом доби коливається більшість фізіологічних процесів у людини. Відомо близько 300 функцій, які мають добову періодичність.

Циркадні ритми ендогенні за своєю природою. Це положення вперше сформулював де Кандоль у 1832 році. Остаточно ендогенна природа циркадних ритмів була підтверджена в 1984 році під час дослідів з грибами виду *Neurospora crassa*, проведеними в космосі. Крім того, для підтвердження даного положення, були проведені багаточисельні експерименти на різних рослинах і тваринах, яких вирощували в умовах постійного освітлення або постійної темряви, або ж в умовах неприродного фотоперіоду [наприклад, 7,5с (світло): 7,5т (темрява) (дрозофіла)], 18-годинному або 36-годинному (ящірки, щури). Циркадні ритми є природженими властивостями організмів, тобто, вони генетично детерміновані. Вони не виникають як результат безпосереднього впливу змін довкілля. Ці зовнішні фактори є лише пусковим механізмом і налаштовують фазу ритму. Докази: досліді на дрозозофілах, яких протягом багатьох поколінь

вирощували при постійному освітленні або 15-годинній добі (7,5с:7,5т). Хоча не виключена можливість сприйняття піддослідними організмами періодичних змін якогось іншого фактора зовнішнього середовища (наприклад, електромагнітних хвиль). Тому окрім більш підтвердженої гіпотези "**ендогенного годинника**" існує гіпотеза "**екзогенного годинника**".

Циркадні ритми є стійкими незатухаючими коливаннями. У тварин навіть при відсутності зовнішнього синхронізатора (зміни дня і ночі, температури і т. п.) ритми не затухають, а лише трохи змінюють свій період, стаючи ендогенними. Амплітуда й потужність коливань залишаються сталими. У рослин інколи спостерігається затухання коливань, але можливо, що це пов'язано не з затуханням ритмів окремих клітин, а просто з порушенням їхньої синхронізації, оскільки клітини рослинного організму значно менше взаємоінтегровані, ніж клітини тваринного організму.

Період циркадного ритму характеризується малими відхиленнями від середнього значення при вільному перебігу ритму (без зміни дня і ночі). Тобто всередині живих організмів існує датчик часу ("біологічний годинник") і він є дуже точним. Зазвичай, відхилення складають декілька хвилин (наприклад, у бджіл помилка у визначенні часу становить ≈ 8 хв.). У Панамі є птах тинаму (родина Tinamidae), який співає точно через 3 год.; птахи й бджоли можуть прилітати до годівничок строго в певний час; різні квіти закриваються й відкриваються в певні години; рослини одного з сортів яванського рису можуть розрізняти зміну тривалості дня в 1 хв. Завдяки цьому організм може дуже точно визначати час будь-якого моменту циркадного циклу.

Циркадні ритми існують і протікають незалежно на різних рівнях організації живого (як на рівні клітин, так і на рівні цілого організму).

Циркадна динаміка зберігається в культурі клітин. Тобто, існує датчик часу всередині окремих клітин.

Добові ритми різних параметрів, принаймні у вищих тварин, чітко узгоджені між собою. Тобто повинен існувати механізм інтеграції циркадних біоритмів в організмі.

Під впливом деякого обмеженого числа періодичних змін у зовнішньому середовищі циркадні ритми можуть змінюватись за частотою (періодом) і за фазою. Головними з цих факторів є світло й температура. По-перше, вільний перебіг практично всіх циркадних ритмів може підлягати “захопленню” 24-годинними циклами зміни довжини фотоперіоду. Період таких біоритмів, будучи не 24-годинним, дуже швидко стає 24-годинним. “Захоплення” може відбуватись і тоді, коли цикл світло-темрява буде трохи відрізнятись від 24-годинного (наприклад, буде 25-годинним чи 23-годинним; у цьому випадку й циркадний ритм буде мати період відповідно 25 год. чи 23 год.). По-друге, одноразовий спалах світла в темний період доби або короткотривала темрява в світлий період доби (наприклад, сонячне затемнення) можуть трохи змінити фазу циркадного біоритму. Ці дані свідчать про існування в організмі механізму синхронізації власних циркадних ритмів із зовнішніми добовими ритмами.

Циркадні ритми не виявляються в новонароджених, а формуються в постембріональному онтогенезі, причому добові зміни різних параметрів формуються в різний час. Тобто, для прояву відповідного циркадного ритму потрібне дозрівання певних структур в організмі.

Циркадні вільнобіжні (ендогенні) ритми мають індивідуальні та видові особливості. Циркадні ритми стійкі до хімічних та інших впливів.

Період ендogenous циркадного ритму залежить від інтенсивності освітлення. **Правило Ашоффа:** при збільшенні освітленості в умовах неперервного освітлення період ендogenous циркадного ритму у денних тварин зменшується, а у нічних - зростає; або у нічних тварин період ендogenous циркадного ритму при постійному освітленні більший, ніж при постійній темряві, а у денних тварин - навпаки.

Добові ритми рухової активності

Можна виділити тип, форму й вид добової активності.

Тип активності: 1) монофазний (протягом доби 1 фаза активності і 1 фаза спокою); 2) дифазний; 3) поліфазний.

Форма активності: 1) денна; 2) нічна; 3) ранкова; 4) вечірня; 5) цілодобова.

Вид активності: трофічна (пошук їжі); репродуктивна (спарювання, гніздування і т.п.); інші: спів (вокалізація), агресивність тощо.

Тип активності залежить від розмірів тіла (чим дрібніша тварина, тим більша тенденція до поліфазної активності), харчової спеціалізації (рослиноїдні більш поліфазні, ніж твариноїдні). Активність тварин може залежати також від природної зони (у степах переважають тварини з денною активністю, у пустелях - із нічною; гризуни в горах Монголії мають денну активність, у лісах - цілодобову, у пустелі - нічну). Багато екологічних факторів, як абіотичних [(світло, вологість, температура) (наприклад, дощ затримує вечірній виліт летючих мишей, тоді як активність полівки, навпаки, зростає)], так і біотичних (їжа, міжвидові та внутрішньовидові відносини) впливають на характер активності. Добові біоритми активності також

залежать від фізіологічного стану особини: вагітність, лактація, еструс, ступінь голоду, сплячка і т.п..

З ритмами рухової локомоторної активності пов'язаний цілий ряд фізіологічних, цитологічних і біохімічних процесів, які забезпечують підтримку гомеостазу в періоди активності чи спокою. Як правило, біоритми так званих "забезпечуючих" функцій приурочені до періоду локомоторної активності (робота серця, дихання і т. п.), а біоритми так званих "відновлюючих" функцій - до періоду спокою (синтез речовин, мітотичні поділи клітин, травлення і т. п.).

Видоспецифічні ритми активності можуть змінюватися (наприклад, багато тварин луків чи лісів, стикаючись із господарською діяльністю людини (випас худоби, рубання лісу і т. п.), переходять із денного на нічний спосіб життя. Причому, види можуть мати більш пластичні (лосі, косулі) або більш інертні [гризлі (*Ursus arctos horribilis*), кінь Пржевальського)] біоритми. У межах виду можуть існувати субпопуляції з різними типами активності. Можна очікувати, що різні показники активності будуть взаємопов'язаними в єдиному фундаментальному циклі загальної активації, тобто, добовій зміні інтенсивності взаємодії організмів із оточуючим середовищем. У тварин можлива так звана соціальна синхронізація ритмів, коли ритми в усіх членів групи стають більш-менш однаковими. Наприклад, це виявлено у гризунів, мавп, антилоп, чайок. Ритми активності сліпих мишей синхронізуються з циклами світла й темряви, коли їх утримують разом із зрячими особинами.

За даними Мак-Фарленда у сріблястих чайок сформувалися досить складні ритми харчової активності. Їжу цей вид отримує з декількох джерел: сміттєзвалища (доступні вдень, крім вихідних), черви (доступні вночі, але залежно від погоди), молюски (доступні в певні фази місячного припливно-

відпливного циклу). Кожна чайка повинна так вибрати час насиджування яєць, щоб забезпечити собі й партнеру можливість годування, не залишаючи гніздо без нагляду.

У ссавців, крім того, ритм рухової активності матері може вплинути на відповідну ритмічність її нащадків.

Добові ритми харчування

Харчування й пошук їжі - одна з тих функцій, що обслуговуються локомоцією, тому період харчування як правило співпадає з періодом локомоторної активності, хоча часто займає лише невелику частину періоду максимальної рухливості. У більш примітивних тварин харчування збігається з локомоцією. У більш еволюційно високоорганізованих тварин можливі певні фазові зсуви.

Регуляція споживання їжі теоретично заснована на рівновазі між енергетичними потребами організму й доступністю їжі, тобто між "потребою" і "стимулом". Для того щоб зрозуміти хід добової кривої харчової мотивації особин даного виду, потрібно мати результати дослідження впливу обох цих факторів.

Метаболічні потреби накладають деякі обмеження на частоту прийому їжі й тому впливають на оптимальний час годівлі. У тварин зазвичай можна розрізнати окремі періоди харчування, розмежовані тимчасовими проміжками. Кількість їжі, що поглинається за один такий період, може бути обмежена, наприклад, об'ємом кишечника. Нехай енергія спожитої за один раз їжі, скажімо S Дж, використовується в обміні речовин зі швидкістю V Дж/год.. У такому випадку для підтримування енергетичного балансу (без

урахування росту) необхідно їсти в середньому кожні S/V годин. Відхилення від цього середнього рівня не можуть бути занадто великими. Нижню межу (мінімально можливий час) для проміжків у харчуванні встановлює процес травлення. Обмеження можливого строку голодування стає особливо суворим, коли величина S/V мала. При цьому максимальний інтервал може виявитися досить малим у порівнянні з довжиною добового циклу. Це, наприклад, стосується дрібних теплокровних тварин із відносно високою інтенсивністю метаболізму V , або тих випадків, коли величина S мала через низьку калорійність їжі.

Найдрібніші птахи й ссавці, вага тіла яких менше 10г, вирішують цю проблему різними способами. Вони або застосовують добову стратегію рівномірного споживання їжі вдень і вночі (наприклад, землерийки), або щодня впадають у заціпеніння, зберігаючи тим самим енергію в той час доби, коли добування їжі було б небезпечним або малоуспішним (наприклад, колібрі, кажани й дрібні гризуни).

Інші види можуть пристосовувати режими годівлі до рівня калорійності їжі й енергетичних потреб. Наприклад, полівки (*Microtus*), які зазвичай ведуть нічний спосіб життя, розтягують денний час годівлі у випадку малої поживності корму або в період лактації, коли потрібна додаткова енергія. Таке доповнення денного харчування нічним або нічного денним, природно, більш доступно тим тваринам, у яких зір не відіграє головної ролі при пошуках їжі. Однак денні хижаки, які покладаються в основному на зір, можуть використовувати інші прийоми полювання, коли умови змушують їх здобувати їжу вночі. Так, наприклад, кулик-сорока (*Haemotopus ostralegus*) удень може шукати молюсків у мулі за допомогою зору, а вночі - малоефективним методом навімання проколюючи мул дзьобом.

Зрозуміло, що в ході еволюції тварин мала місце адаптація їхнього процесу годування до того часу доби, коли очікується його найбільша ефективність. У денних видів часто зустрічається двовершинна форма кривої споживання їжі. Іноді ці піки явно прив'язані до моментів найбільшої доступності для хижака потенційної жертви. Такі річкові риби, як лосось і форель, полюють в основному рано вранці й пізно ввечері, коли потік виносить нічних безхребетних на світло й робить їх легким здобутком для хижаків, що покладаються на зір. Для денних тварин вечірній пік споживання їжі може бути адаптацією, спрямованою на створення запасу енергії перед нічним голодуванням. Ранковий максимум часто пояснювали загостренням голоду після ночі. Однак тут немає простого причинно-наслідкового зв'язку. Багато видів денних співочих птахів зазвичай починають день зі співу. Годування вони починають лише після того, як освітленість досягне рівня, достатнього для ефективного пошуку їжі (наприклад, велика синиця *Parus major*).

Принцип оптимізації часу годівлі найкраще ілюструють ті види, у яких є особливі форми поведінки, що дозволяють відокремити добування їжі від її споживання. Більшість тварин відразу з'їдає здобуту їжу, хоча травлення не завжди відбувається негайно ж за проковтуванням. Деякі види створюють запаси їжі або ховають її в тимчасових сховищах. Так, деякі гризуни, наприклад хом'яки збирають їжу тільки вночі, але частину запасують і з'їдають пізніше в денний час. Защічні мішки й запаси корму можуть забезпечувати оптимальний "графік" як харчування (прийоми їжі розподілені протягом усього добового циклу), так і пошуку їжі (він відбувається тоді, коли загроза з боку хижаків мінімальна).

Запаси їжі створюють не тільки травоядні тварини. До цього вдаються й хижаки, щоб мати змогу використовувати надлишки від

несподіваних джерел їжі. Кібчик (*Falco vespertinus*) - денний хижак, здобиччю якого є дрібні ссавці, ховає надлишки у випадково обраних місцях своєї території протягом усього дня. Заховану здобич він зазвичай витягає незадовго до настання сутінків. Завдяки цьому птах одержує можливість полювати в той час, коли потенційні жертви найбільш доступні. Однак споживання їжі має бути відстрочено, оскільки негайне поглинання здобичі вранці зробило б птаха занадто важким і зменшило ефективність подальшого полювання. Доїдання надлишків здобичі перед поверненням на нічліг, імовірно, сприяє оптимізації добових коливань ваги тіла. Точний вигляд функцій, що описують залежність отриманої користі від додаткових витрат при такого роду поведінці, поки не розрахований. Для цього потрібно ще оцінити ризик викрадення запасів стерв'ятниками й точніше знати відношення між вагою тіла й ефективністю полювання. Але для нас зараз важливо те, що така поведінка прекрасно ілюструє два головних принципи, що визначають добовий ритм харчової поведінки: оптимізацію стосовно енергетичних потреб тварини (потреба) і коливань доступності їжі (стимул). У майбутньому, у міру накопичення даних про харчову поведінку тварин у природних умовах, енергетичний підхід дозволить будувати кількісні моделі.

Однак харчування не зводиться лише до одержання калорій. Тварини чудово вміють вибирати їжу з урахуванням особливих потреб організму. Таке вибіркове харчування теж може бути пристосоване до певного періоду доби. Як приклади можна привести підвищене прагнення курей споживати кальцій у години, що передують овуляції; здатність кроликів *Oryctolagus cuniculus* (імовірно, багатьох інших гризунів) виділяти у вигляді м'яких кульок і відразу поїдати фекалії. Останній тип харчування відбувається лише в перші години після сходу сонця й тісно пов'язаний з ендogenousним циркадним ритмом. Багаті на симбіотичні мікроорганізми фекальні кульки запасуються в спеціальному

відділі шлунка тварин, звідки й відбувається засів симбіонтами зі з'їденої за ніч їжі. Періодична добова програма поїдання фекалій, імовірно, підвищує ефективність переварювання клітковини за допомогою кишкової мікрофлори.

У більшості літаючих комах харчування несумісне з польотом, тому ці два види поведінки повинні чергуватися під час максимуму активності або ж відбуватися в різних фазах. Наприклад, у клопа *Oncopeltus fasciatus* (Lygaeidae) - мігруючої комахи - найбільша тенденція до польотів, що триває більше 10 хв., проявляється в середині фотофази (при 16с:8т), тоді як максимум харчування зміщений до початку або кінця цієї фази. В *Anopheles gambiae* максимум польотної активності спостерігається на початку темної фази (як при чергуванні періодів світло-темрява, так і у відповідний час при цілодобовій темряві), тоді як максимум укусів у природних умовах настає після опівночі. У мухи цеце ритм чутливості хоботка двофазний, так само як і ритм польотної активності.

Серед риб одні види здебільшого годуються в якийсь обмежений час доби, а інші - і вдень, і вночі. Багато видів риб відносно мало спеціалізовані й можуть ковати будь-яку здобич придатної величини. У цьому випадку цикли здобування їжі можуть визначатися добовими циклами доступності тієї або іншої здобичі. Один вид (*Menidia audens*) годується ввесь час, поки інтенсивність світла достатня для знаходження здобичі. Однак, деякі ритми харчування не можна пояснити лише впливом зовнішніх обставин. Серед скорпенових риб, що живуть у рифах, один вид поїдає вдень головним чином креветок, а вночі крабів, тоді як інший вид - навпаки. Розходження в характері полювання, що залежать від розмірів риби, її потайливості й звичок у спокої, можуть бути важливим фактором. Морські окуні (*Serranidae*) удень нападають із засідки, а вночі підпливають до здобичі не

приховуючись. Механізми контролю стратегій харчування в різних видів риб недостатньо вивчені, але зрозуміло, що важливу роль тут відіграють цикли освітлення, міграції хижаків і доступність здобичі.

Добові міграції

Денна або нічна активність багатьох видів живих істот пов'язана з регулярними добовими переміщеннями. Відпочинок і сон - пристосувальні форми поведінки, що зменшують витрату енергії й небезпеку бути з'їденим у той час доби, коли активність недоцільна. Якщо місце активного здобування їжі залежить від її розподілу в просторі, то місце для відпочинку вибирається за принципом зменшення ризику й витрати енергії. Розбіжність цих двох місць призводить до необхідності регулярного пересування, принаймні двічі на добу.

Таке пересування може зводитися, скажімо, до виповзання ящірок з укриттів на сонечко. Але у своїй крайній формі це може бути далека міграція, наприклад, у шпаків, зграї яких можуть розсіюватися в радіусі до 80 км від спільного місця ночівлі. Витрати енергії на переліт у такі віддалені місця, мабуть, окупаються зменшенням конкуренції на периферії загальної кормової ділянки. Крім того, по дорозі назад можливий обмін інформацією про багаті на їжу місця, що є однією з переваг зграйового способу життя.

Досить звичайним типом добових пересувань є вертикальна міграція багатьох тварин у неоднорідному середовищі. Прикладом можуть служити щоденні переходи диких кіз (*Capra ibex*) у горах і вертикальні переміщення безхребетних, таких як мурахи й гусениці, а також цілих пташиних співтовариств у тропічних лісах. Але це всього лише окремі випадки в

порівнянні з масовими щоденними переміщеннями зоопланктону в океанах, морях і озерах нашої планети. У цій вертикальній міграції бере участь безліч видів із різних таксономічних груп. Серед пелагічних організмів розрізняють мігрантні види, що здійснюють добові вертикальні міграції, і немігрантні, в яких вони відсутні. Навіть у межах одного виду не всі особини поведуться однаково і залежно від свого віку, стану та місцезнаходження можуть бути мігрантними або немігрантними.

Під час полярного дня в морях Арктики й Антарктики добові міграції гідробіонтів відсутні зовсім. Із просуванням у низькі широти, де зміна дня й ночі виражена різкіше, список мігрантних форм розширюється, а самі міграції відбуваються на більшу глибину.

Вертикальні міграції це в основному переміщення вгору в поверхневі шари води ввечері, а вниз на глибину - вночі. Такі пересування можуть бути засновані на ендогенних циркадних ритмах. Рослиноїдний зоопланктон завжди може знайти їжу в поверхневих шарах води. Тому його відхід у глибину на весь день призводить до тимчасового припинення харчування. Очевидно, ця втрата повинна бути компенсована якоюсь важливою перевагою. Згідно з широко розповсюдженою гіпотезою, відхід зоопланктону в глибину зменшує для нього ризик стати здобиччю для хижаків, які полюють, покладаючись на зір, в освітленому шарі води. Більш нова гіпотеза Енрайта підкреслює економію енергії зоопланктонними організмами на глибині, у більш холодній воді в той час, коли їжі не цілком достатньо. Якщо ріст водоростей відбувається за рахунок фотосинтезу вдень, то саме вечірні години дійсно оптимальні для харчування зоопланктону. Така стратегія - пастися тільки в ці години, а в інший час різко скорочувати витрати енергії - могла б давати значну перевагу. Передбачається, що відхід до глибоких холодних шарів води забезпечує саме таку економію. Згідно цієї гіпотези,

оптимальний час годування повинен починатися незадовго (приблизно за 2 години) до заходу сонця. Крім того існує припущення, що планктонні тварини, що здійснюють регулярні добові міграції, можуть вносити свій внесок у перемішування різних шарів і сприяти збагаченню поверхневих вод біогенними елементами й підвищенню продукції фітопланктону.

Птахи, які щодня курсують (подібно описаним вище шпакам) між місцями ночівлі й харчування, здійснюють ці перельоти при світлі дня. Вони жертвують частиною часу, придатного для годівлі, щоб прибути до місця ночівлі засвітла. Однак, два рази на рік вони виявляють здатність до далеких перельотів уночі. Ця нічна активність перебуває під ендогенним циркадним контролем і виявляється як міграційна тривога, приурочена до періоду темряви. У цей час спостерігається особливий тип їхньої рухової активності ("пурханья") і відмова від їжі. Тобто, існує внутрішня програма, що задає мотивацію для перелітної активності вночі, а для годівлі - вдень. Виявляється, що нічний відпочинок не настільки вже й необхідний для відновлення сил після денної діяльності. Коли того вимагають сезонні функції, організм здатний цілодобово чергувати різні види активності.

До добових міграцій здатні й багато видів риб. Відомо, що кількість промислової риби в океані на даній глибині закономірним чином змінюється протягом доби. Океанологи прийшли до висновку, що ці коливання відбивають характерний для кожного виду профіль вертикальних переміщень (міграцій) у товщі води. В озерах, ставках і в зоні коралових рифів відносно малі зміни у вертикальному розподілі можуть супроводжуватися істотними горизонтальними переміщеннями, наприклад від берегових обмілин (з літоральної зони) у відкрите море або до центра озера. Розуміння причин виникнення цих добових ритмів має велике значення для рибного промислу.

Відповідно до однієї точки зору, ці міграції аналогічні добовим переміщенням наземних хребетних, таких як птахи й кажани, між відкритими кормовими ділянками й безпечними місцями для ночівлі. Хоча такі міграції, безперечно, виконують і ряд інших функцій, все-таки профіль активності особин багатьох видів риб добре узгоджується із цим поясненням. Так, окуні *Perca flavescens* у період денного харчування збираються в більші косяки поблизу поверхні, а для нічної фази спокою розсіюються в придонних шарах води. Риби-папуги *Scarus croicensis* удень годуються на обмілинах рифового шельфу, а на заході сонця плывуть на кілька сотень метрів у глибину, де ховаються на ніч у тріщинах скель.

У коралових рифах описані почергові переміщення денних і нічних видів риб в обмежені кормові ділянки й назад.

У деяких прісноводних видів щоденні міграції можуть служити для переміщення слідом за здобиччю, що з'являється циклічно. Так, вухастий окунь *Lepomis macrochirus* у прибережній зоні годується нічними личинками й німфами комах, але вдень, коли личинки неактивні, він повертається в лімнетичну зону, де харчується зоопланктоном. Риба *Gnathonotus macrolepidotus*, що харчується, мабуть, тільки в придонних шарах, удень збирає личинок хаоборид на середині озера, а ввечері, коли ці личинки мігрують до поверхні, переміщається горизонтально в прибережну зону, де годується личинками хірономід, які й уночі залишаються на дні.

Напрямок міграції особин даного виду в тому самому місцеперебуванні може змінюватися. Наприклад, тріска *Gadus morhua* може мігрувати по-різному залежно від своєї основної здобичі. Там, де головним джерелом харчування для неї служать донні риби *Ammodytes dubius*, вона вночі годується на дні, а вдень піднімається в пелагічну зону; якщо ж вона

харчується в основному мойвою, то вночі мігрує за нею в пелагічну зону, а вдень годується тими ж *Ammodytes* біля дна. На жаль, наявні дані не дозволяють встановити, чи змінює тріска тип своєї міграції у відповідь на місцеві умови, або ж різним популяціям властиві міграції різного типу незалежно від доступності їжі.

Добові міграції виконують також ряд додаткових функцій, наприклад полегшують терморегуляцію й підвищують фізіологічну ефективність використання їжі.

Крім того існують дані, що режим і темп вертикальних добових міграцій риб не постійні в окремі сезони. Найбільш чітко і швидко здійснюють вертикальні міграції риби в червні, липні й серпні, коли до ночі вода у поверхні прогрівається сильніше. Навесні (квітень, травень) і восени (жовтень, листопад) риби роблять вертикальні міграції повільніше, причому період їх розтягнутий і в товщі води вони займають більший шар. Так, наприклад, в *Cyprinodon macularius* міграція залежить від сезону, що, очевидно, пов'язано з коливаннями температури води. Деяким риbam вертикальна міграція допомагає потрапляти в горизонтальні течії, які використовуються ними для розселення або для переміщення за припливними циклами. Як шляхи й час, так і функції добових міграцій можуть змінюватися залежно від віку особин, стратегії їхнього харчування й сезону року.

Добові репродуктивні ритми

Багато форм статевої поведінки й стадії розвитку тварин прив'язані до певного часу доби. Яскравим прикладом служать пташині співи на світанку.

Самці співочих птахів у сезон розмноження зазвичай заявляють про свої права на територію в період після сходу сонця, з додатковим невеликим піком на заході. Ті години, коли, здавалося б, можна найкраще компенсувати їхнє нічне голодування годівлею, використовуються для територіальної демонстрації. Очевидно, ранкова територіальна поведінка виявляється важливішою, ніж задоволення метаболічних потреб. Дослідження пристосувальної функції ранкового співу самців великої синиці *Parus major* показало, що на світанку, по-перше, знижена ефективність їхнього годування, а по-друге, підвищена загроза вторгнення на територію, не оголошену зайнятою. Дійсно, у тіні густого лісу пошук їжі раннім ранком може бути малоефективним, але зростає ризик не заявити у співочій формі про межі своїх територіальних володінь.

У випадках, подібних до залицяння й територіальної поведінки птахів, адаптивне значення вибору часу доби, мабуть, залежить від поводження родичів; від того, коли самиці тетерука збираються на токовищі, а синиці намагаються зайняти вільні території.

Також дуже часто приурочені до певного часу доби пологи в ссавців і вилуплення з яєць у представників інших груп тварин. Наприклад, у ворона *Corvus corax* пташенята вилуплюються вдень, що дозволяє батькам негайно ж очищати їх від шкаралупи. У багатьох виводкових птахів вилуплення всіх пташенят відбувається одночасно, завдяки чому весь виводок дружно залишає гніздо. Для більшості денних мавп типовими є нічні пологи, так що матір може триматися разом з усією чередою під час денних переходів.

Синхронізація вразливих етапів онтогенезу характерна для безлічі видів комах, наприклад, час проходження метаморфозу в "одноденок" та деяких інших видів.

Одна з очевидних функцій циркадних репродуктивних ритмів - синхронізація статевої поведінки. Стратегія тетерука, в якого спарювання особин відбувається тільки в певний час доби, характерна й для багатьох видів комах. У комах із дуже коротким терміном життя імаго, таких як одноденки (Ephemeroptera) і комарі-довгоноги (Tipulidae), одночасна статева активність зазвичай забезпечується синхронізацією проходження метаморфозу. У видів із більш тривалим онтогенезом виникли спеціальні механізми циркадної синхронізації. Самиці нічних метеликів приваблюють самців, виділяючи статеві феромони. Синхронність "закличної" поведінки самиць і відповідної реактивності самців створює найкращі умови для спарювання. Близькі види метеликів часто використовують однакові статеві феромони. У таких випадках приуроченість статевої активності до різного часу доби може бути механізмом ізоляції. Не виключено навіть, що розходження між особинами одного виду за часом спарювання призводило іноді до симпатричного видоутворення. Можливо, саме в такий спосіб склалися характерні для кожного виду комах періоди польотної активності, як, наприклад, у групи південноафриканських бродячих мурах. У морських комарів *Clunio marinas* і *Clunio balticus* репродуктивна ізоляція обумовлена різним часом виведення імаго.

Тенденція до спарювання в певний час доби є, очевидно, таким же фундаментальним ритмом поведінки, як і циркадні зміни в локомоторній активності особин певного виду. Ритми кон'югації характерні для грибів, водоростей, і найпростіших. Наприклад, у *Paramecium aurelia* спостерігається температурно-компенсований циркадний ритм частоти цього процесу.

Крім парамецій ритми спарювання серед безхребетних добре відомі у кільчастого черв'яка палоло, у комах. До цієї категорії ритмів відносять утворення копуляційних роїв (особливо у двокрилих), виділення

феромонів (особливо в нічних метеликів), "спів" (особливо в прямокрилих) і люмінесценцію (у світляків). Було показано збереження таких ритмів у постійних умовах. Пізніше з'ясували, що в деяких видів максимуми роїння збігаються з різким підвищенням чутливості до звуку, що супроводжує політ самиці (внаслідок розпрямлення антенальних звукочутливих волосків) тільки протягом приблизно години біля максимуму локомоторної активності присмерком. Самець плодової мушки *Dacus tryoni* при утримуванні в постійних умовах проявляє реактивність відносно самиць із широким, але крутим максимумом у сутінковий час; у природних умовах цей максимум чутливості звужений приблизно до 30 хв. через чутливість самців до критично низької інтенсивності світла (10 люксів). Точність визначення меж такої тимчасової "брами" для спарювання, імовірно, служить механізмом міжвидової ізоляції.

Найбільш вивчені ритми, пов'язані зі статевими феромонами. Відповідна поведінка включає щонайменше три головних ритмічних компоненти. По-перше, "приваблювана" стать проявляє локомоторну активність, пік якої збігається з піком для спарювання. По-друге, "заклична" поведінка самиць (або самців), яка пов'язана зі зменшенням рухливості комахи та з експозицією залози, що виділяє феромон, майже завжди прив'язана до певного часу доби з максимумом біля середини локомоторної фази в іншій статі. По-третє, у рухливої, "приваблюваної" статі є максимум чутливості до феромону, що збігається з піком "закличної" поведінки. "Приваблююча" стать, очевидно, у цей час найбільш рецептивна стосовно спроб спарювання з боку "приваблюваної". Для всіх цих компонентів ритму було показано, що в постійних умовах вони виявляються як ендогенні. Таким чином, циркадний контроль статевої поведінки, опосередкованої феромонами, безсумнівно, включає складні взаємодії антагоністичних і

подібних реакцій в обох статей; в однієї статі рухливість зростає, коли в іншій знижується, і в той же час в обох статей підвищується чутливість до стимулів, що надходять від протилежної статі.

У деяких комах (наприклад, у цвіркунів, цикад, комарів і плодових мух) для спонукання до зближення статевих партнерів використовуються звукові сигнали. У цвіркунів і коників був вивчений ритмічний контроль стрекотіння й була встановлена ендогенна природа цього ритму. Фази максимального стрекотіння зазвичай тривають кілька годин і значно перекриваються в близьких видів, так що механізм міжвидової ізоляції повинен бути пов'язаний з особливостями "пісні", а не з часом стрекотіння.

Також були виявлені циркадні ритми світіння в світляків.

Явно циркадний характер має ритм відкладання яєць у бавовняної совки, у комарів, у *Drosophila melanogaster* і у павутинного кліщика *Tetranychus urticae*.

Більша частина таких досліджень проведена на комах, але відомі також подібного типу ритми в морських безхребетних (наприклад, у рівноногого рака *Exclrolana chiltoni* і плоского черв'яка *Convoluta roscoffensis*). У них ритм відкладання яєць або личинок пов'язаний також із добовим (або припливним) циклом.

Для деяких риб також характерний добовий ритм розмноження. Наприклад, надходження ікринок йоржа до планктону має добову періодичність. Ікринки на перших стадіях розвитку зустрічаються в планктоні в проміжок від 18 до 6 год. наступної доби. При цьому ікринки на початкових стадіях дроблення зустрічаються до 24 год. Пізніше, до 4-6 години, у планктоні виявляються ікринки на стадії великоклітинної та дрібноклітинної

морули. Потім протягом доби послідовно простежуються подальші етапи розвитку ікринок кожного добового ікрометання.

Ритм сон-неспання

Цей ритм детально описується в підручниках із фізіології людини і тварин, а тому ми обмежимося лише його загальною характеристикою та біоритмологічними аспектами.

Сон - періодичний стан людини і тварин, що характеризується нерухомістю, майже повною відсутністю реакцій на зовнішні подразнення, зменшенням активності ряду фізіологічних процесів. Стан сну настає періодично відповідно до циркадного біоритму активності-спокою. Спляча тварина, по-перше, приймає характерну для виду сонну позу; по-друге, її рухова активність різко зменшується; по-третє, вона перестає реагувати на зовнішні подразники, проте здатна прокидатися у відповідь на зовнішню або внутрішню стимуляцію.

Сон або сноподібний стан виявлений у багатьох видів досліджених тварин - як теплокровних (ссавці, птахи), так і холоднокровних (ящірки, черепахи, риби та інші).

Третю частину свого життя людина проводить уві сні. У людини та частини видів тварин прийнято розрізняти два **стани (фази) сну**: повільний сон (повільноколивальний, ортодоксальний, синхронізований, спокійний, теленцефалічний, сон без швидких рухів очей) і швидкий сон (парадоксальний, несинхронізований, активований, ромбенцефалічний, сон із швидкими рухами очей). При засинанні людина занурюється в повільний сон (тривалість 80-90 хв.), послідовно проходячи 4 стадії: дрімоту (1),

поверхневий сон (2), сон помірної глибини (3) і глибокий сон (4). Зміна малюнка ЕЕГ у фазі повільного сну (підвищення амплітуди і зниження частоти коливань) називається **синхронізацією**.

На першій стадії повільного сну знижується м'язова активність, частота дихання і пульсу, сповільнюється обмін речовин і знижується температура, очі можуть здійснювати повільні рухи. У цій стадії можуть інтуїтивно з'являтися ідеї, що сприяють успішному вирішенню тієї чи іншої проблеми .

На другій стадії відбувається подальше зниження тонічної м'язової активності. Серцевий ритм сповільнюється, температура тіла знижується, очі нерухомі. Дана стадія займає в цілому близько 45-55% загального часу сну. У ЕЕГ домінують тета-хвилі, з'являються так звані "сонні веретена" - *сигма-ритм*, який являє собою прискорений альфа-ритм (12-14-20 Гц). З появою "сонних веретен" відбувається відключення свідомості; в паузи між веретенами (а вони виникають приблизно 2-5 разів на хвилину) людину легко розбудити.

Третю і четверту стадії часто об'єднують під назвою *дельта-сну*. У цей час людину розбудити дуже складно; виникають 80% сновидінь, і саме на цій стадії можливі напади лунатизму, нічні жахи, розмови уві сні і енурез у дітей. Однак людина майже нічого з цього не пам'ятає. У здорової людини третя стадія займає 5-8% і четверта стадія ще близько 10-15% загального часу сну.

Перші чотири стадії сну в нормі займають 75-80% всього періоду сну.

Припускають, що повільний сон пов'язаний з відновленням енерговитрат. Дослідження показали, що саме фаза повільного сну є ключовою для закріплення усвідомлених "декларативних" спогадів.

Фаза швидкого сну виникає в середньому кожні 70-90 хвилин. У перші 75-100 хвилин швидкий сон відсутній (в цей час домінують 3-4-я стадії сну), потім з'являється і з кожним циклом сну тривалість його збільшується. Так,

перший період швидкого сну триває близько 10 хвилин, останній – 20-35 хвилин. Чим ближче ранок, тим менше часу займають 3-4-я стадії сну і більше – 2-а і стадія швидкого сну.

Фаза швидкого сну характеризується наступними основними електрофізіологічними ознаками: реакцією десинхронізації на ЕЕГ, швидкими рухами очей, падінням тонуру субментальних і шийних м'язів. Динаміка електроактивності соматичної мускулатури інших областей не зазнає таких значних змін у швидкому сні порівняно з фазою повільного сну. У картині цієї фази в людини і тварин є деяка специфіка. У людей картина ЕЕГ швидкого сну характеризується варіабельністю різних ритмів - від "пласкої" ЕЕГ до ритмів усіх частот, включаючи фрагменти альфа-ритму. Характерною для цієї фази сну є поява "пилкоподібних" розрядів, що нерідко передують спалаху швидких рухів очей. У фазі швидкого сну тварин спостерігається швидка ритміка до 30 періодів за 1 сек. Появі епізоду швидкого сну зазвичай передуює "перехідна" стадія, в якій має місце поєднання електрографічних ознак обох фаз сну. У перехідній стадії, яка зазвичай становить 1-5% загальної тривалості сну здорових людей, спостерігається значна представленість вертекс-потенціалів (гострі хвилі амплітудою близько 200 мкв, краще виражені в тім'яному відведенні), К-комплексів, сповільнених коливань, сонних веретен, швидкої ритміки та ділянок "пласкої" кривої, поява одиничних рухів очей. Структурами, відповідальними за фазу швидкого сну, є ретикулярні ядра варолієвого моста. При відсіканні мозкового стовбура вище варолієвого моста спостерігається повне зникнення ознак швидкого сну, тоді як у несправжньо-оперованих тварин продовжує реєструватися ця фаза сну. Руйнування ретикулярних ядер моста веде до усунення швидкого сну, а половинні перерізання на цьому рівні супроводжуються асиметрією кіркової активності у фазі швидкого сну.

Необхідною ознакою сну можна вважати ритмічність, тобто чергування певних фізіологічних ознак (поліграфічних картин), що дозволяють відрізнити нормальний сон від монотонних "сноподібних станів". Відповідно й критерієм "нормальності" сну служить циклічне чергування стадій 1-2-3-4 повільного сну, яке завершується парадоксальною фазою.

У природних умовах у здорових людей сон починається з фази повільного сну і далі закономірно замінюється фазою швидкого сну. Це і складає цикл сну. Протягом ночі у здорових осіб спостерігається 4-5 циклів, що в середньому повторюються через 90-120 хв. Перший цикл починається з моменту засинання і закінчується першим епізодом швидкого сну. Подальші цикли - від кінця попереднього періоду швидкого сну до закінчення наступного епізоду швидкого сну. Тривалість епізодів мінімальна в перших циклах, а до ранку поступово зростає, тоді як представленість найбільш глибокого дельта-сну (3 і 4 стадії разом) максимальна протягом перших 2-3 циклів і припиняється в останніх циклах сну.

На всіх рівнях мозкової осі, починаючи з каудальних відділів стовбура, представлені елементи системи, що синхронізують або десинхронізують, нерідко взаємно перекриваючи один одного з переважною концентрацією на певному рівні. Переважна концентрація елементів системи синхронізації знаходиться в каудальних відділах стовбура (система Моруцци), синхронізувальній системі медіального таламуса, хвостатому ядрі, латеральній преоптичній області і в базальних відділах переднього мозку. Система синхронізації знаходиться в конкурентних відносинах із системою активізації (що пробуджує). Структурно-функціональною основою активізуючої системи є ретикулярна формація стовбура мозку, зокрема таламічна активізуюча система. Обидві системи мають кільцеві зв'язки з лімбічними структурами й неокортексом. Різні відділи

синхронізуючої системи виконують специфічні функції. Системи каудального стовбура чинять гальмівний вплив на активізуючу ретикулярну формацію, полегшуючи тим самим функціонування синхронізуючих структур таламуса. Синхронізуючі утворення латеральної преоптичної зони і базальних відділів переднього мозку, мабуть, здійснюють інтеграцію циклу неспання-сон із рівнем ендокринно-метаболических процесів в організмі. Синхронізуючі апарати таламо-каудально-неокортикального рівнів, імовірно, забезпечують інтеграцію циклу неспання-сон із зовнішніми умовами діяльності особини.

Повільна і парадоксальна фази сну властиві птахам, правда, періоди останньої більш короткі, ніж у ссавців. У новонароджених курчат відсоток парадоксального сну більший, ніж у дорослих птахів. Спроби виявити парадоксальний сон під час щодобових періодів спокою в холоднокровних тварин виявилися безуспішними.

У всіх досліджених видів ссавців, починаючи від найпримітивніших і закінчуючи людиною, основна ознака повільного сну (синхронізація ЕЕГ) і вищеописані характеристики парадоксального сну принципово схожі. Однак, тільки у приматів вдається виділити 4 стадії повільного сну. У кішок їх дві, у лабораторних пацюків лише одна. Дельфіни, вухаті тюлені і, можливо, сирени володіють особливою організацією повільного сну, при якій півкулі головного мозку можуть спати по чергово. Це пов'язано, мабуть, із необхідністю збереження здатності дихати повітрям під час сну, знаходячись у воді. Поки що залишаються сумніви стосовно наявності парадоксального сну в яйцекладного ссавця єхидни й повністю водних ссавців дельфінів.

У новонароджених сон займає велику частину доби, а так званий активований сон (аналог парадоксального сну дорослих) становить велику частину сну. Цикли, відповідні швидким і повільним фазам сну, з'являються

ще до народження: на 20-му тижні розвитку плоду. Перші кілька днів після народження немовля спить дві третини часу. У недоношених немовлят швидкий сон займає 60-80 %, у доношених – 40-50 % загального часу сну. Недоношені немовлята настільки активні, що важко визначити, чи знаходяться вони в стані парадоксального сну, чи в стані неспання. Новонароджені можуть безпосередньо переходити із стану неспання в фазу швидкого сну, минаючи попередні чотири фази. Цикл сну у однорічної дитини триває близько 50 хвилин. До 5-10 років зростає до 60-70 хвилин. У перші місяці після народження швидко збільшується час неспання, частка парадоксального сну зменшується, а повільного - збільшується. Так у 2 роки частка швидкого сну становить 30 % усього сну, від двох до п'яти років – 20 %, від п'яти до тринадцяти – 10 %. У дорослих – від 15 до 25 %.

Характерно, що відсоток парадоксального сну при народженні нижчий у тих ссавців, які з'являються на світ із повністю сформованою нервовою системою (ягнята, мурчаки і т.п.). У старості скорочується час глибокого сну (аж до повного його випадіння), а також зменшується частка парадоксального сну.

Як було зазначено раніше, у дельфінів одна з півкуль мозку може знаходитися в стані глибокого, повільно хвильового сну, а друга - в стані неспання. Ця здатність пояснюється необхідністю підтримувати активність деяких відділів мозку для здійснення дихального рефлексу. Проте, така особливість виникла не тільки в китоподібних, але й у птахів. **Однопівкулевий сон** у птахів виявляється, коли вони перебувають в умовах великої небезпеки нападу хижаків: при цьому в них не спить одна півкуля мозку (наприклад, права) і розплющене одне око - з протилежного боку (тобто, ліве). У безпечних умовах птахи сплять звичайним (**двопівкулевим**) сном, але чим більша небезпека, тим більша частка однопівкулевого сну по відношенню до

звичайного. Такі спостереження підтвердилися електрофізіологічними дослідженнями. Коли одне око птаха було закрите, в протилежній півкулі реєструвалася високоамплітудна низькочастотна активність, характерна для повільно хвильового сну. У протилежній півкулі амплітуда біоелектричного сигналу була такою ж, що й при неспанні. Під час однопівкулевого сну качки миттєво реагували на імітацію хижака, що наближався. Показано також, що сон птаха з одним розплющеним оком дійсно однопівкулевий. В той же час швидкий (парадоксальний) сон завжди фіксувався в обох півкулях одночасно. Таким чином, встановлено, що у птахів кожна система (півкуля й пов'язане з нею око) може функціонувати в процесі сну незалежно. Здатність контролювати сон і переходити до однопівкулевого, чуйнішого сну в ситуації ризику істотно підвищує адаптаційні можливості птахів.

У стані повільного сну клітини мозку не зменшують своєї активності, а перебудовують її. Під час парадоксального сну велика частина нейронів кори головного мозку працює так само інтенсивно, як і при найактивнішому стані неспання. Таким чином, обидві фази сну відіграють найважливішу роль у життєдіяльності. Вони, мабуть, пов'язані з відновленням функцій мозку, переробкою інформації, отриманої під час попереднього стану неспання, і т.п., але в чому саме полягає ця роль, залишається невідомим.

Коротко розглянемо сон у різних класів хордових.

Сон у риб. Сон риб залежить від їхньої екології. Так, нічні хижаки сплять більшу частину дня й полюють уночі. Однак, їхній сон своєрідний. Наприклад, карликовий сомик і вночі іноді впадає в “сонний” стан, не рухається, серцеві скорочення в нього сповільнюються, але тонус мускулатури залишається напружений. Цей стан дослідники відмітили як “нічний спокій” на відміну від “денного спокою”. Порівняння тривалості

бадьорості і спокою карликового сомика в умовах цілодобової природної освітленості дає схожі результати, що свідчить про наявність у нього внутрішнього ритму зміни цих станів.

Інший характер добової періодики поведінки спостерігали у видів риб, які харчуються вдень. Наприклад, у кефалі сповільнення частоти серцевих скорочень під час нічного спокою суттєвіше, ніж під час денного. Зміна спокою й бадьорості не супроводжується в риб характерними змінами електричної активності мозку, яка проявляється у птахів і ссавців. Це свідчить про філогенетичний розвиток у певних відділах нервової системи вищих хребетних процесів сонного гальмування, а характерні для нижчих хребетних стани спокою отримали назву первинного сну. Дослідниками було з'ясовано, що у риб (а також у амфібій) активний стан змінюється спокоєм протягом доби 40 разів.

Сон в амфібій. В амфібій добовий розподіл бадьорості й спокою нерегулярний і має чіткі екологічні відмінності. Так, у трав'яної жаби, яка веде нічний спосіб життя, вдень переважає стан спокою з уповільненням частоти серцевих скорочень. В озерної жаби, що полює на здобич, 80-90 % часу доби займає стан нерухомості, який зовні виглядає як спокій, але без втрати тону м'язів і сповільнення серцевих скорочень, чим відрізняється від сноподібного спокою. Разом із тим в амфібій можна спостерігати періоди більш глибокого гальмування, які змінюються фізичними рухами, котрі супроводжуються швидкими коливаннями електричних потенціалів у даху середнього і відділах переднього мозку.

Сон у рептилій. У рептилій добова періодичність зміни бадьорості й спокою стає більш чіткою. Наприклад, болотяна черепаха вдень знаходиться або в стані бадьорості, або в стані денного спокою. Однак денний спокій

черепачи виявляється лише в нерухомості при відкритих очах, збереженні м'язового тону, розслабленні мускулатури при закритих очах. При цьому в структурах головного мозку з'являються повільні коливання потенціалів у діапазоні 3-7 Гц, які схожі на "сонні потенціали" вищих тварин. У хамелеона зафіксовано стан активності, сноподібний стан та сон. Сноподібний стан настає тільки вдень, рептилія завмирає з відкритими очима. У цій фазі серце б'ється рідше, ніж у стані неспання, але більш часто, ніж у сні. Те ж саме відбувається і з тону м'язів. Доктор Фланігам з колегами, стверджують, що рептилії сплять по-справжньому, на відміну від амфібій. І хоча у них відсутні повільна і швидка стадії сну, всі інші ознаки наявності: серцевий ритм сповільнений, тону м'язів знижений, характерна поза, очі закриті, загальмована реакція на зовнішній подразник.

Сон у птахів. Для птахів характерна чітка періодика зміни періодів сну й бадьорості, що залежить від умов їхнього життя. Так, у типових денних птахів - курей - активність вдень займає 33% часу доби, хоча й перехрещується з періодами денного спокою (18%). При цьому курка нерухома, з відкритими очима, зберігає м'язовий тону і може реагувати орієнтовною реакцією на слабкі подразники. Нічний спокій курей продовжується 49% часу доби. У цей час кури із заплющеними очима, розслабивши мускулатуру, впадають у стан загального гальмування. За показниками поведінки, вегетативними реакціями й електричними потенціалами мозку це справжній сон характерний для вищих тварин.

У птахів уперше за показниками електричної активності мозку сон чітко можна поділити на повільний і швидкий, що займають відповідно 44% і 5% добового часу. Для парадоксального сну птахів притаманні характерні швидкі рухи очей, але розслаблення м'язового тону, як у ссавців, немає. Тільки у гусей в цій фазі розслабляються м'язи шиї. Ці стадії сну різко відрізняються

одна від одної за характером електричної активності мозку. Типові нічні птахи - сови - сплять удень і знаходяться в стані активності вночі. За деякими спостереженнями, час їхньої активності складає 47% на добу. У денному сні цих птахів швидкий сон займає 25%, а повільний - 3% часу. Однак, окрім активного сну в особин даного виду спостерігаються й періоди денного спокою, які складають 25% часу доби. За своїми проявами денний спокій сови, яка застигла з відкритими очима, нагадує каталептичний стан (у цей час експериментатор міг брати сову за дзьоб і надавати її голові неприродного положення, котре довго зберігалось).

Сон у ссавців. У всіх досліджених видів ссавців, починаючи від найпримітивніших і до людини, основна ознака повільного сну (синхронізація ЕЕГ) і характеристики парадоксального сну принципово схожі.

Еволюція адаптивної поведінки тварин призвела на рівні теплокровних до регулярного чергування активності й спокою. При цьому відбувалося ускладнення структури сну різних тварин у відповідності до видових особливостей їхнього способу життя. Чітко відокремилися повільнохвильова й парадоксальна стадії сну. Згідно з даними нейрофізіолога Л.М. Мухаметова, у дельфінів, вухатих тюленів і, можливо, сирен повільні дельта-хвилі можуть виникати лише в якійсь одній півкулі, а в іншій зберігаються альфа-подібні хвилі, властиві стану активності. Це дозволило передбачити, що дельфіни «сплять однією з півкуль». Високого ступеня пристосування досягла організація зміни сну й активності в хижаків у зв'язку з особливостями їхнього способу здобування їжі. Загальновідома, наприклад, властивість кішки засинати і прокидатися багаторазово протягом порівняно невеликого проміжку часу.

Таким чином, науковий підхід до сну як до біологічного ритму до цих

пір чітко не сформований, хоча виявляються все нові зв'язки між дослідженням сну, з одного боку, і концепціями й методами хронобіології - з іншого. Сон має довгу еволюційну історію як чинник, що змінює інші фізіологічні показники. Сон є природним фізіологічним процесом перебування організму в стані мінімального рівня мозкової діяльності і зниженої реакції на навколишній світ, характерними для ссавців, птахів, риб і деяких інших тварин, зокрема, комах. Уві сні підвищується рівень процесів анаболізму й знижується катаболізм. Сон у нормі відбувається циклічно, приблизно кожні 24 години, хоча внутрішній годинник людини зазвичай має цикл у 24,5-25,5 годин. Цей цикл заново синхронізується кожної доби. Найважливішим водієм цього циклу є рівень освітленості. Від природного циклу довжини фотоперіоду залежить рівень концентрації в крові гормону мелатоніну. Підвищення рівня мелатоніну викликає непереборне бажання спати. Сон виконує дуже важливі функції: забезпечує відпочинок організму; відіграє важливу роль в процесах метаболізму; під час повільного сну вивільняється гормон росту, під час швидкого - відновлюється пластичність нейронів, відбувається збагачення їх киснем, біосинтез білків і РНК. Сон сприяє перетворенню і зберіганню інформації, відновлює імунітет шляхом активації Т-лімфоцитів. Зрозуміло, що всі ці функції є важливими для організму. Тому подальше дослідження циклічності сну та періодів неспання допоможе вирішити багато проблем, пов'язаних із порушеннями цього процесу.

Слід підкреслити відсутність єдиної думки про нейрофізіологічні й нейрохімічні механізми регуляції й підтримки різних проявів неспання і сну, зокрема його фаз і стадій і їхньої циклічної організації. Результати експериментальних досліджень на тваринах свідчать про складну ієрархію взаємозв'язків нейрофізіологічних і нейрохімічних систем мозку в регуляції

циклу "неспанья-сон" і різноманітні його прояви.

Добовий "біологічний годинник"

Орієнтація в просторі

В онтогенезі тварин, особливо безхребетних, ряд подій можуть відбуватися лише в певний період доби (лише тоді, коли циркадна "брама" для даної події відкрита). Наприклад, вихід імаго у дрозоділи *D. pseudoobscura* відбувається лише в проміжку часу між сходом Сонця і полуднем. В умовах постійної темряви цей ритм протікає з приблизно добовим періодом. Якщо час для переходу в дорослу стадію цього дня пропущений, то такий перехід може відбутися лише наступного дня, через день і т.д. У комарів циркадною "брамою" обмежене заляльковування (утворення лялечки), а вихід імаго відбувається через певний час, залежно від температури й ряду інших факторів. "Брамою" часу може бути обмежене відкладання яєць, наприклад, у деяких тропічних комарів. Відокремлення від організму-хазяїна після кровосмоктання личинок кліщів також може відбуватися в певний період доби. Справа в тім, що після кровосмоктання личинка кліща проходить стадію линяння, після чого вона знову повинна присмоктатись до хазяїна. Зрозуміло, що ймовірність знаходження личинкою нового хазяїна буде значно більшою, якщо вона буде здійснювати цей пошук тоді, коли потенційний хазяїн знаходиться в гнізді, що буває лише в певний період доби. Тому личинка відокремлюється від попереднього організму-хазяїна тільки в цей період доби.

Добові зміни локомоторної активності є найбільш типовим прикладом добових ритмів. Але локомоція є векторною величиною й характеризується

не тільки інтенсивністю, швидкістю або частотою переміщень, а й напрямком цих переміщень. У ряді випадків напрямок руху є дуже важливим. Яким же чином тварини визначають напрямок свого руху? Прийнято вважати, що для такої орієнтації вони, швидше всього, використовують небесні світила, зокрема, Сонце й Місяць. На відміну від якихось земних орієнтирів, вони є надійними, їх легко розпізнати в будь-якій ситуації; вони сильно віддалені, тому при переміщенні на досить далекі відстані суттєво не змінюється кут між напрямком руху і напрямком на Сонце чи Місяць; їх можна використати й для визначення свого місцеположення на Землі. Недоліки: положення Сонця й Місяця змінюються протягом доби й сезону року та залежать від географічної широти. Але ці переміщення є закономірними, передбачуваними, що дозволяє вносити відповідну поправку з урахуванням поточного часу доби.

Здатність визначати напрямок свого руху, орієнтуючись на Сонце чи Місяць, виявлена у багатьох членистоногих, птахів та деяких інших тварин. Наприклад, бокоплави та деякі інші тварини, що живуть на берегах водойм, використовують цю здатність для визначення берегової лінії (якщо сухопутну тварину помістити у воду чи водну тварину перемістити на сушу, то вона почне рухатися в напрямку до берегової лінії, щоб повернутись у своє середовище існування). Бджоли та деякі інші тварини відшукують у такий спосіб дорогу до місць багатих на нектар і назад до свого "дому" (вулика і т. п.). Бджола-розвідниця здатна до передачі інформації про місце збору нектару іншим бджолам своєї сім'ї. Для цього вона на вертикальних стільниках виконує танок у вигляді вісімки. Вертикальна вісь - це напрямок на Сонце, а кут між віссю вісімки і вертикальною віссю - це кут між напрямком на Сонце і напрямком на джерело нектару (Рис. 3). У цьому танці також надається інформація про відстань до корму і його кількість (через період і

амплітуду синусоїдної лінії в центрі "вісімки"). За це відкриття Карл фон Фріш в 1973 році отримав Нобелівську премію.

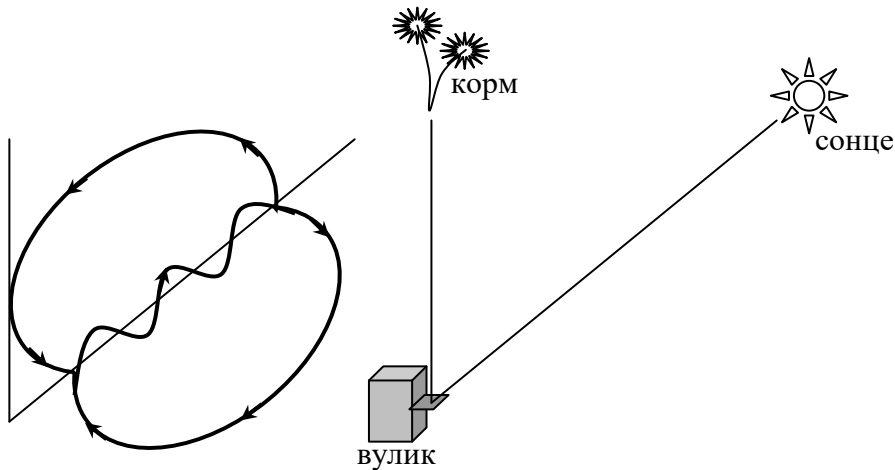


Рис. 3. Схема "танцю" бджіл на вертикальних стільниках, в якому подається інформація про місцезнаходження джерела нектару.

Тварини, які здійснюють далекі міграції (риби, птахи, деякі комахи) використовують цю здатність для визначення напрямку руху.

Птахи, крім того, здатні визначати не лише своє місцеположення, а й сторони горизонту й напрямок (азимут) свого польоту і, зрозуміло, напрямок свого повернення додому. Можливо, вони оцінюють висоту Сонця в зеніті, яка залежить від географічної широти, або ж визначають особливості його руху в даному місці й порівнюють ці дані з поведінкою Сонця "у себе вдома". На жаль, механізми навігації птахів ще не розкриті.

Як відомо, крива руху Сонця залежить від географічної широти й пори року. Тому форма кривої орієнтації (періодичні добові зміни кута між напрямком на Сонце й напрямком на якесь місце на Землі) має бути різною

залежно від географічної широти мешкання тварини і пори року. Запропоновано декілька пояснень узгодження кривої орієнтації з кривою руху Сонця: визначення фотоперіоду (довжини світлового дня), визначення висоти Сонця в зеніті, безпосереднє сприйняття видимого руху Сонця; остаточно ж це питання не розкрито.

Є тварини, наприклад, піщані скакуни (дрібно ракоподібне), які орієнтуються не за Сонцем, а за Місяцем. Можливо, що в таких тварин є свій місячний, а не сонячний годинник (із періодом не 24 год., а 24,8 год.); або, можливо, що в них використовується сонячний годинник, але його калібровка щодня зсувається на 12 (тобто, цей годинник перебуває під контролем Місячного 28-денного ритму).

Є дані, що птахи (можливо, й інші тварини) можуть орієнтуватися за зірками. Хоча зоряна доба триває 23 год. 56 хв., і тому картина зоряного неба різна в один і той же час залежно від дати, але ряд зірок майже не змінюють свого положення протягом доби і протягом року. Наприклад, Полярна зірка завжди вказує майже на північ. Тому птахи можуть орієнтуватися, визначаючи положення Полярної зірки та деяких близьких до неї зірок. Це зручно, оскільки не залежить від часу доби й сезону року.

Орнітологами зроблений висновок, що у своєму русі птахи орієнтуються за зірками - вночі, за сонцем - вдень, а за магнітним полем, коли не видно зірок і сонця. Так, наприклад, голуби мають два компаси - магнітний і сонячний. Як і багато інших тварин, вони розрізняють відхилення магнітних силових ліній по вертикалі та їх напрямок. Голуби вміють орієнтуватися за джерелами інфразвуків, що не доступні людському вуху. Якщо сонце надовго ховається в хмарах, то необхідний напрям птахи знаходять за картиною поляризованого світла.

Отже, для живих організмів у ряді випадків є дуже важливим уміння визначати час доби й напрямок свого руху. Однак, нині механізми навігації тварин залишаються не достатньо дослідженими.

Нейроендокринний контроль добових ритмів

Загальні принципи

Генерувати добові ритми здатні клітини тварин і рослин, органи й навіть шматочки органів в умовах культивування *in vitro* (серце, сегмент кишки і т.п.). Циркадні ритми мають і одноклітинні еукаріоти. Усе це свідчить про існування "циркадного годинника" всередині клітини, тобто існування багатьох "біологічних годинників" у багатоклітинному організмі. Оскільки організм - це єдине ціле, то ритми окремих клітин і органів мають бути узгоджені між собою: в організмі повинен існувати "центральний біологічний годинник".

Він повинен забезпечувати можливість точного визначення часу доби (наприклад, для вибору тваринами правильного напрямку руху). Контроль перебігу біологічних ритмів має здійснюватися нежорстким імовірнісним способом (не за правилом "усе або нічого", наприклад, фаза активності не вся заповнена рухами, а у фазі спокою все ж відбуваються деякі рухи; більше того, тварина має зберігати здатність до реагування на непередбачені події, як-от поява хижака, їжі і т. п.). Циркадні ритми повинні мати можливість модуляції різними зовнішніми й внутрішніми факторами (голод, кліматичні фактори і т. п.). Добові ритми різних фізіологічних, морфологічних та поведінкових процесів мають відбуватись зі збереженням певних співвідношень між їхніми фазами (наприклад, фаза максимальної активності

має співпадати з фазою максимальної частоти дихання і бути зміщеною по відношенню до максимуму травлення). Повинна бути забезпечена можливість фазових та інших зсувів (і навіть випадання окремих фаз у результаті дії інших вхідних сигналів).

Уже перші дослідження *безхребетних* тварин засвідчили важливу роль нейроендокринної системи в регуляції добових ритмів. Спроби локалізувати ділянку мозку, яка є центральним осцилятором (водієм, датчиком ритмів), привели до розуміння того, що циркадна система безхребетних має декілька таких осциляторів, і їхня будова трохи відрізняється в різних видів тварин.

У червононогих молюсків *Aplysia* і *Navanax* кожне з двох очей може підтримувати добовий ритм. У *Aplysia* крім очних осциляторів є ще й осцилятор в абдомінальному (черевному) ганглії.

Око *Aplysia* може декілька діб існувати в культурі *in vitro* й зберігати чіткий добовий ритм (навіть в умовах постійної темряви). Цей ритм може підлягати захоплюванню світловими циклами. Тобто, око *Aplysia* містить і сам осцилятор, і фоторецептори для захоплювання зовнішніх фотоперіодичних змін.

У тарганів і цвіркунів циркадна система складається з правої і лівої зорових частин + осцилятор за межами зорових часток (наприклад, *pars intercelebralis*).

У рака центральний циркадний осцилятор представлений комплексом: зорові стебельця + надглотковий ганглії + абдомінальний ганглії. У раків і крабів добові ритми часто зникають після видалення очних стебелець. В очах цих тварин є зоровий пігмент, який, змінюючи своє розташування протягом доби, впливає на кількість світлових променів, що досягають сітківки (у такий

спосіб формується циркадний ритм фоточутливості ока). Переміщення пігменту викликають імпульси від надглоткового ганглія. Видалення надглоткового ганглія або перерізка нервів від нього до очного стебельця порушує добовий ритм. Тобто, у раків і зорові стебельця, і надглотковий ганглій здатні незалежно один від одного підтримувати ритми; обидві ці структури необхідні для нормальної роботи циркадної системи.

Там, де циркадна система включає два однотипних осцилятори (тобто, ліву й праву частини, наприклад, ліва й права зорові частки, ліве й праве зорове стебельце і т. п.), як правило, вони більш або менш тісно взаємопов'язані. Наприклад, у тарганів після видалення одного ока інше око забезпечує захоплювання ритму своєю і контралатеральною зоровими частками. У подальшому, циркадна система мозку впливає на добові ритми різних фізіологічних та поведінкових процесів. Цей вплив може здійснюватись через нервові шляхи (наприклад, для ритмів локомоторної активності), або гормонально (наприклад, часові "брами" для виходу імаго задаються впливом на утворення відповідного гормону клітинами *pars intercerebralis* і його виведення через *corpora cardiaca*).

Механізм захоплення ендогенних циркадних ритмів зовнішніми світловими циклами у безхребетних включає сприйняття світла фоторецепторами. Це можуть бути фоторецептори очей (наприклад, у таргана, у цвіркуна), або екстраретинальні фоторецептори (наприклад, у дрозоді, у метелика-сатурнії це фоторецептори мозку), або ж обидва типи фоторецепторів (наприклад, у рака, у молюска *Aplysia*). Механізм передачі сигналу від фоторецепторів до циркадних осциляторів мало досліджений. Наприклад, в оці *Aplysia* виникають не потенціали дії, а, мабуть, електротонічні потенціали. Фазу ритму можна зсунути серотоніном, що

вказує на його роль у передачі таких сигналів.

Інформація про ступінь освітленості в *хребетних* сприймається сітківкою ока й по додаткових зорових трактах (ретиногіпоталамічні зорові тракти) передається в супрахіазматичне ядро гіпоталамуса. Ці шляхи відділяються від основного зорового тракту одразу за зоровою хіазмою і спрямовуються серед волокон медіального пучка переднього мозку до середнього мозку.

Супрахіазматичне ядро гіпоталамуса є ендogenousним водієм добового ритму у ссавців. У птахів та інших хребетних аналог супрахіазматичного ядра ссавців остаточно не ідентифікований. Існують роботи, в яких показано, що таким аналогом у птахів є так звані зорове і медіальне супрахіазматичні ядра. Зорове супрахіазматичне ядро знаходиться в передньому гіпоталамусі поблизу зорової хіазми між дорсальним супраоптичним перехрестом і вентральним бічним колінчатим тілом.

Зв'язок супрахіазматичного ядра з сітківкою ока доведений експериментально. У щурів спалахи світла або пряма електрична стимуляція зорового тракту підвищують імпульсну активність у близько половини нейронів цього ядра. Забарвлення нервових волокон за допомогою пероксидази хрину дозволяє простежити їхню траєкторію. Зміни імпульсної активності нейронів при дії світла супроводжуються зміною обміну речовин в супрахіазматичному ядрі. Вдень у золотистих хом'ячків, які ведуть сутінковий спосіб життя, інтенсивність енергетичного обміну в цьому ядрі зростає. У білок, що ведуть денний спосіб життя, такого не спостерігається. Пошкодження супрахіазматичних ядер у різних видів ссавців веде до втрати нормальних добових ритмів різноманітних функцій, хоча перебіг деяких ритмів усе ж зберігається. У нічних тварин пошкодження цих ядер

супроводжується збільшенням рухової активності в денний період, змінами ритму харчової поведінки. Змінюється також ЕЕГ, характерна для нормального циклу сон-неспанья. У самок порушуються естральні цикли. На щурах та хом'яках показано, що 10-хвилинний спалах світла під час постійної темряви викликає фазовий зсув ритму рухової активності. Подібний ефект має й електрична стимуляція супрахіазматичного ядра. Блокада серотонінергічних нейронів цього ядра нейротоксинами веде до порушення добового ритму рухової активності. І хоч тварини зі зруйнованими супрахіазматичними ядрами й не стають повністю аритмічними (частина ритмів у них зберігається, але стає не циркадними, а деякі ритми все ж проходять із добовим періодом), проте більшість вільнобіжних циркадних ритмів втрачається. В ізольованих супрахіазматичних ядрах при інкубації *in vitro* протягом значного часу зберігається добовий ритм нейрональної активності, тоді як при ізоляції інших відділів головного мозку ритмічний характер нейрональної активності зникає набагато раніше. У супрахіазматичних ядрах ссавців виявлена також експресія часових генів *Per1*, *Per2*, *Bmal1*.

Від супрахіазматичного ядра нервові імпульси по прегангліонарних нервових волокнах симпатичної нервової системи надходять у верхні шийні симпатичні ганглії. Від цих гангліїв по постгангліонарних нервових волокнах імпульси досягають епіфіза, де впливають на синтез мелатоніну.

Оскільки у ссавців епіфіз втратив нервові зв'язки з головним мозком, то цей шлях є єдиним для надходження до епіфіза інформації про ступінь освітленості. У хребетних тварин інших класів здатність до сприйняття світлових хвиль мають екстраретинальні рецептори головного мозку, що розташовані, зокрема, і в епіфізі. Так, в осліплених японських перепелів мозкова фоторецепція є достатньою для індукції й підтримання

нормальної функції гонад в умовах довгого світлового дня.

Мелатонін є основним гормоном епіфіза. Попередником мелатоніну є незамінна амінокислота триптофан, яка поглинається пінеалоцитами із крові. У результаті гідроксилування і декарбоксилування триптофану утворюється 5-гідрокситриптамін (серотонін). Кожний етап цього перетворення каталізується специфічними ферментами: триптофан-5-гідроксилазою та 5-гідрокситриптофан-декарбоксилазою. Серотонін перетворюється в мелатонін шляхом двох наступних етапів, у першому з яких бере участь фермент N-ацетилтрансфераза з утворенням N-ацетилсеротоніну. Кінцевим ферментом є гідроксиіндол-о-метилтрансфераза, що каталізує утворення мелатоніну з N-ацетилсеротоніну. Мелатонін не накопичується у великій кількості в пінеалоцитах. По мірі підвищення вмісту мелатоніну в епіфізі відбувається посилене надходження його до кров'яного русла шляхом пасивної дифузії за концентраційним градієнтом. Період напіврозпаду мелатоніну в крові складає біля 10 хвилин.

Активація синтезу мелатоніну відбувається в наступний спосіб. Синаптичні закінчення постгангліонарних волокон від верхніх шийних симпатичних гангліїв містять норадреналін. Виділення норадреналіну з цих закінчень веде до активації β -адренорецепторів, розміщених у плазматичній мембрані пітуїцитів епіфіза. Це веде до активації аденілатциклази і, відповідно, до зростання концентрації цАМФ. цАМФ активує N-ацетилтрансферазу (фермент, який перетворює серотонін на N-ацетилсеротонін). N-ацетилсеротонін далі перетворюється на мелатонін. В такий спосіб нервовий циркадний сигнал від супрахіазматичного ядра перетворюється на гуморальний циркадний сигнал.

У більшості робіт продемонстровано, що активація синтезу мелатоніну

відбувається в темноті. Тому максимальні концентрації мелатоніну мають спостерігатися вночі (досягаючи свого максимуму за 1-2 год. до пробудження), а мінімальні - вдень (однак на сьогоднішній день ще остаточно не з'ясовано, чи властива дана закономірність особинам усіх видів хребетних тварин). Денний рівень мелатоніну в сироватці крові знижується у здорових людей, починаючи з дитячого віку (1-й рік життя) і до літнього віку (більше 90 років). В дитячому віці, біля 7 років, секреція мелатоніну найбільш висока, а в період статевої зрілості відмічається її різке падіння. В дослідях на людях було показано, що з віком знижується як концентрація в нічні години мелатоніну, так і екскреція з сечею його основного метаболіту 6-COMT. Рівень мелатоніну в плазмі крові у 80-річних чоловіків був в 1,7-2 рази меншим ніж у молодих 24-річних. У 53% із 757 людей похилого віку денний рівень мелатоніну був низьким (0,17 нм або менше), а у 75% піддослідних з низьким рівнем мелатоніну його концентрація не досягала 0,1-3 нм. Дослідники дійшли висновку, що постійне зниження рівня мелатоніну з віком не пов'язано з кальцифікацією залози, як це відмічалось раніше, а є наслідком зменшення адренергічної іннервації та кількості β -адренергічних рецепторів на поверхні пінеалоцитів. Зниження функціональної активності епіфіза з віком виявлено також і у тварин різних видів: щурів, пісчанок, хом'ячків, мавп. Так було показано, що у сирійських хом'ячків у віці 2 місяці нічний рівень мелатоніну перевищував денний показник у 8 разів, тоді як у старих (18 місяців) тварин збільшення нічного рівня мелатоніну не відмічалось. Існує і сезонний ритм секреції мелатоніну. Взимку та восени його рівень збільшується, а влітку та навесні – знижується, в зв'язку із збільшенням довжини світлового дня. У зв'язку з чітким навколдобовим ритмом секреції мелатоніну та її залежністю від тривалості фотоперіоду його вважають координатором навколдобового та сезонного біоритмів.

Отже, добові ритми хребетних тварин регулюються циркадною системою організму. Ключовими ланками цієї системи у ссавців і, мабуть, у тварин інших класів хребетних є супрахіазматичні ядра гіпоталамуса та епіфіз.

Регуляція добових ритмів у клітині

Як було зазначено раніше, центральна регуляція різних добових ритмів забезпечує їхню синхронізацію на рівні цілісного організму. Але механізм, що генерує циркадні ритми, знаходиться на клітинному рівні. Існують численні експериментальні докази наявності в окремих органів, тканин і клітин здатності до автогенерації добових ритмів.

Сьогодні запропоновано декілька моделей **клітинного біологічного годинника**.

1. Різні ферментативні реакції та метаболічні цикли з наявністю зворотних зв'язків. Такі реакції будуть носити ритмічний характер, якщо є дві речовини X і Y і при цьому речовина X активує утворення речовини Y, а речовина Y пригнічує утворення речовини X (тобто, існує негативний зворотний зв'язок). Недолік такої моделі - залежність періоду циклу від температури, оскільки всі біохімічні реакції змінюють свою швидкість при зміні температури. Тому припускають існування механізму температурної компенсації (наприклад, існування двох реакцій, швидкість перебігу однієї з яких при зміні температури зростає, а другої - зменшується). Ще один недолік - малий період у порівнянні з 24-годинним ритмом. Але останнім часом показано, якщо мати декілька біохімічних коливальних (осциляторних) систем із дуже малими і трохи відмінними один від одного періодами, то внаслідок взаємодії цих осциляторів можна отримати досить широкий спектр

коливань, зокрема й з періодом ≈ 24 години. І останній недолік - незрозуміло, як така система може модулюватись циклами світло-темрява.

2. Модель "хронона" (Рис. 4). Сформульована К.Д. Ере та Е. Тракко. Прихильники цієї моделі припускають, що існує фрагмент ділянок ДНК ("хронон") із такими властивостями, що для транскрипції кожної наступної ділянки потрібен білок, синтезований на основі попередньої ділянки (а для активації першої ділянки - білок, синтезований на основі останньої ділянки). Іншими словами, зчитується перша ділянка "хронона" [тобто, на ній утворюється іРНК (транскрипція)]. Ця іРНК переміщується в цитоплазму і на рибосомах клітини забезпечує синтез відповідного білка. Цей білок направляється в ядро і активує транскрипцію другої ділянки "хронона", і т. д. Період від початку транскрипції "хронона" до її закінчення становить 24 години. Недолік теорії "хронона" - експериментально показано, що пригнічення синтезу білка антибіотиками і пригнічення транскрипції не порушують роботу клітинного "біологічного годинника". Крім того, досліді на зеленій водорості *Acetabularia* показали, що клітини з видаленим ядром зберігають добовий ритм.

3. Мембранна модель. Згідно цієї моделі, клітинний "біологічний годинник" локалізований на її біомембранах. Незалежність "біологічного годинника" від температури пояснюється впливом на білки ліпідного оточення, яке перебуває в рідкому стані в досить широких температурних межах; а його залежність від світла - наявністю фоторецептора в самій системі або поряд з нею.

Наприклад, згідно з однією з мембранних моделей (Рис. 5) у мембрані є K^+ -насос. Коли концентрації K^+ по обидва боки мембрани більш-менш рівні, він починає закачувати в клітину K^+ . З часом різниця концентрацій K^+ по

обидва боки мембрани досягає критичного значення і K^+ -насос припиняє роботу. Внаслідок процесів дифузії через певний час різниця концентрації K^+ стане меншою, і K^+ -насос увімкнеться знову.

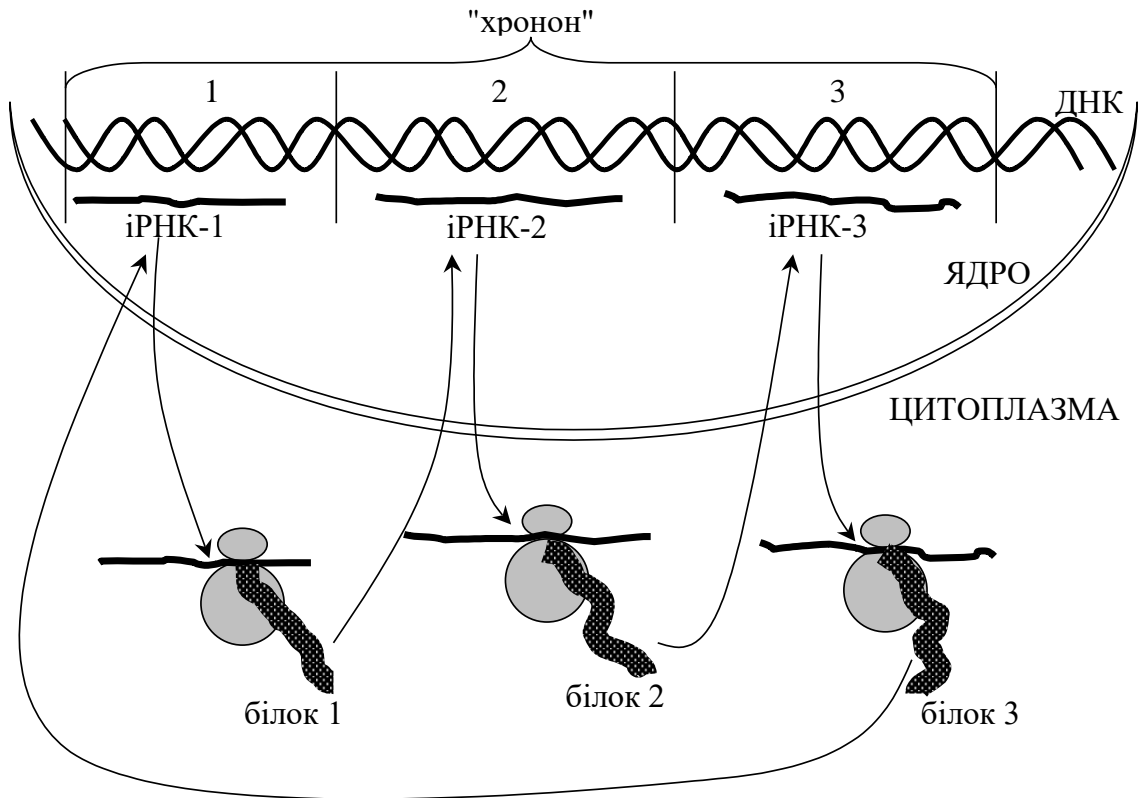


Рис. 4. Модель "хронона" стосовно регуляції добових ритмів у клітині.

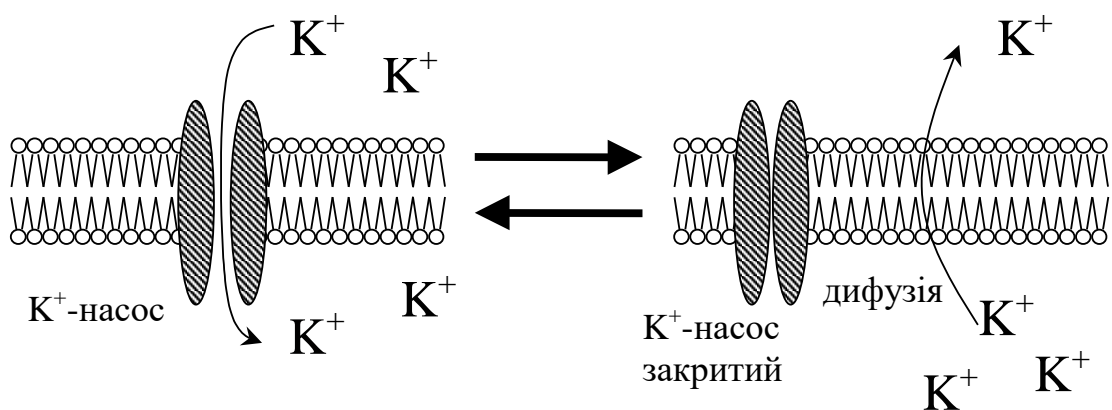


Рис. 5. Мембранна модель регуляції добових ритмів у клітині.

4. Модель енергетичного обміну. В клітині існують так звані футильні цикли, тобто, замкнуті ферментативні цикли, в яких розсіюється енергія макроергічних зв'язків. Наприклад, до футильних циклів відносяться цикли взаємоперетворень: глюкоза \leftrightarrow глюкозо-6-фосфат; фруктозо-6-фосфат \leftrightarrow фруктозо-1,6-біфосфат; синтез і розпад глікогену (гліколіз \leftrightarrow гліконеогенез). Наприклад, у першому футильному циклі гексокіназа і глюкозо-6-фосфатаза пригнічуються продуктами власних реакцій. Тому при високій концентрації глюкози цикл працює на синтез глюкозо-6-фосфату, а при високій концентрації глюкозо-6-фосфату - цикл перемикається на синтез глюкози. У другому циклі фруктозо-1,6-біфосфат активує фосфофруктокіназу і гальмує фруктозо-1,6-біфосфатазу. Такий тип взаємозв'язку призводить до того, що незначні відхилення циклу від стану рівноваги посилюють це відхилення в тому ж напрямку. Амплітуда даного циклу обумовлена його зв'язком із циклом синтезу й розпаду глікогену. При розпаді глікогену на "вхід" фосфофруктокіназного циклу весь час поступає фруктозо-6-фосфат, що посилює гліколіз і гальмує гліконеогенез. Але в результаті вичерпання запасів глікогену знижується концентрація фруктозо-6-фосфату і запускається зворотній напрям реакцій. Він продовжується до тих пір, поки концентрація глікогену не досягне максимуму. Потім усе повторюється. Фруктозо-1,6-біфосфат активує піруваткіназу (накопичується піруват) і ацетил-СоА-карбоксилазу (утворюється ацетил-СоА). Так здійснюється спряження процесу гліколізу з ліпогенезом, а процес ліполізу спряжений з гліконеогенезом. Таким чином, фосфофруктокіназний футильний цикл визначає коливальний характер енергетичного обміну в цілій клітині. Прибічники моделі енергетичного обміну вважають, що такі цикли можуть генерувати автоколивання.

Не дивлячись на те, що проблема внутрішньоклітинного механізму "біологічного годинника" ще далека від свого вирішення, сам факт існування клітинних пейсмейкерів, здатних генерувати циркадні автоколивання, не викликає сумніву.

Організація циркадної системи в організмі

Як було зазначено раніше, в організмі існує складна система, що забезпечує часову організацію усіх проявів його життєдіяльності. Часова організація живої системи не менш важлива, ніж просторова. Взаємозалежні процеси повинні бути добре узгоджені або розділені між собою не тільки в просторі, а й у часі. Наприклад, відбуватися в різних органелах, різних місцях клітини завдяки її компартменталізації або відбуватися в одній органелі, але в різний час.

Запропоновано декілька **моделей циркадної системи організму**: 1) моноосциляторна; 2) мультиосциляторна ієрархічна; 3) мультиосциляторна неієрархічна.

Моноосциляторна модель припускає існування одного водія ритму й ряду зв'язаних з ним систем, які пасивно коливаються під впливом коливань даного водія ритму. Якщо ці системи просторово відділені від водія ритму, то повинні бути якісь фізичні чи хімічні посередники, які передають інформацію про коливання водія ритму цим пасивним системам. Зрозуміло, що рівень концентрації, інтенсивність впливу таких посередників повинні зазнавати добових змін. Найбільш імовірні кандидати на роль цих посередників - нервові (імпульси, нейромедіатори), або ендокринні (гормони). На сьогодні дійсно показані добові коливання рівнів багатьох гормонів та збудливості

ЦНС. Така моноосциляторна система може захоплюватися зовнішніми синхронізаторами через сенсорні шляхи до осцилятора - водія ритму. Цю модель досить часто застосовували раніше для обґрунтування багатьох експериментальних досліджень, однак сьогодні вона викликає деякі сумніви.

По-перше, можлива десинхронізація ритмів, коли окремі ритми відбуваються з різними періодами і тому фазові співвідношення між ними постійно змінюються. По-друге, один ритм може розділитися на декілька складових. По-третє, циркадні ритми не зникають у шматочках тканини *in vitro*.

В організмі, що перебуває в середовищі з сильним синхронізатором (24-годинний цикл світло-темрява), кожний циркадний ритм встановлює з цим синхронізатором стабільні фазові відношення. Як наслідок, формуються стійкі фазові співвідношення між різними циркадними ритмами. Хоча підтримка стабільних фазових співвідношень між різними ритмами можлива й без зовнішнього синхронізатора, але організація циркадної системи в синхронізованому й вільному [коли немає зовнішнього синхронізатора (в умовах постійного освітлення, чи темряви) й встановлюються ендogenous ритми] станах не однакова: змінюються фаза, період, форма коливань.

Мультиосциляторна ієрархічна модель припускає існування в організмі багатьох автономних осциляторів, які можуть підтримувати коливання з незалежними періодами і без вхідних періодичних сигналів. Ці коливання модулюються одним головним осцилятором (водієм ритму), який, у свою чергу, захоплюється зовнішніми синхронізаторами. Так само, як і в першій моделі, мають бути нервові чи гормональні посередники. Але, на відміну від першої моделі, в цій моделі периферійні елементи не пасивно реагують на коливання водія ритму, а активно захоплюють його ритм.

Способи передачі часової інформації пасивно реагуючим тканинам і управління активним циркадним осцилятором різні. Наприклад, є водій ритму X , який породжує ритм x (наприклад, циркадні коливання концентрації мелатоніну в крові), і є сприймаючий елемент Y , в якого виникає ритм y . Якщо Y - пасивно реагуюча тканина, то, по-перше, зсув фази ритму x негайно викличе такий же зсув фази ритму y ; по-друге, ритм y повинен припинитись, якщо величина x стане постійною; по-третє, зміна x повинна призвести до еквівалентної зміни y незалежно від часу доби. Якщо ж, Y - автономний циркадний осцилятор, то, по-перше, зсув фази ритму x хоча й призведе до зсуву фази ритму y , але не відразу, а після деякого перехідного періоду; по-друге, якщо величина x стане постійною, то ритм y не зникне, а перейде у свою ендогенну вільнобіжну форму; по-третє, відповідь y на зміну x буде залежати від часу доби, оскільки така відповідь залежить від фази ритму. Дослідження на мавпах по вивченню ритмів концентрації кортизолу в крові і залежного від нього ритму виділення калію нирками підтвердили другу версію. Тобто, система виведення калію в нирках є автономним осцилятором. Але в інших дослідженнях з'ясувалось, що в тканинах можуть бути і пасивні елементи, які теж здійснюють вплив на біоритми. На роль головного водія ритму у вищих хребетних претендує супрахізматичне ядро гіпоталамуса.

Мультиосциляторна неієрархічна система відрізняється від мультиосциляторної ієрархічної системи тим, що в ній за жодним осцилятором не закріплюється функція постійного водія ритму. Тобто, існує система більш або менш взаємопов'язаних осциляторів. Через різні входи до цієї системи надходить інформація від зовнішніх синхронізаторів і викликає різний вплив на циркадну систему, що дійсно виявлено в експериментах по синхронізуючому впливу циклів світло-темрява і циклів годування у гризунів

(наприклад, ритм температури тіла краще синхронізований з циклом світло-темрява, а ритм виведення K^+ нирками - з циклом годування).

Внутрішню синхронізацію між осциляторами циркадної системи підтримують посередники, які здійснюють прямі та зворотні зв'язки між різними осциляторами. Крім того, різні біоритми з різною швидкістю відновлюють синхронність після зсуву фази зовнішнього синхронізатора (наприклад, у людини ритми харчування і сну відновлюються через 1-2 доби, а ритми дихання, кровообігу - через 1-3 тижні). Різні біоритми мають відмінну ширину **вікна захоплення**, тобто, часових меж періоду зовнішнього синхронізатора, коли даний ендогенний ритм ще синхронізується з цим зовнішнім синхронізатором (у більшості випадків, ширина вікна захоплення становить 20-28 годин). Хоча ці дані свідчать на користь неієрархічної моделі, проте важко уявити, щоб циркадна система організму була повністю позбавлена ієрархічності.

Тому, швидше за все, в організмі існує мультиосциляторна частково ієрархічна циркадна система, де кожний осцилятор має певну міру незалежності і, разом із тим, підпорядкований вищим осциляторам. У такій системі, очевидно, можна буде виділити ряд підсистем, у кожній з яких осцилятори взаємопов'язані тісніше, ніж з осциляторами інших підсистем.

Генетична основа циркадної системи організму

Часові гени

Циркадний осцилятор рослин на прикладі Brassicaceae. При дослідженні добових ритмів у рослин родини Brassicaceae було встановлено, що центральний осцилятор складається із генів *lhy* (late elongated hypocotyl),

toc1 (timing of cab expression1) і cca1 (circadian clock associated1), відповідних мРНК і білків. Білок ТОС1 містить специфічний для рослин домен ССТ, який залучений в білок-білкові взаємодії, а також визначає ядерну локалізацію білка. Модель регуляції добових ритмів *Arabidopsis* заснована на зворотному зв'язку між LHY, CCA1 і ТОС1. LHY і CCA1 утворюють гетеродимерний транскрипційний фактор, здатний пригнічувати транскрипцію гена, що кодує білок ТОС1, який є стимулятором експресії LHY/CCA1. Світло активізує експресію комплексу LHY/CCA1, він накопичується в цитоплазмі і пригнічує експресію ТОС1, що в свою чергу викликає зниження рівня експресії LHY/CCA1. Зниження рівня LHY/CCA1 веде до підвищення рівня транскрипції ТОС1 і пік концентрації його мРНК припадає на кінець світлого часу доби. В результаті трансляції мРНК ТОС1 в цитоплазмі підвищується рівень білка ТОС1, що стимулює експресію LHY/CCA1. Пік концентрації LHY/CCA1 припадає на початок світлого часу доби, в результаті чого цикл запускається знову. ТОС1 активує експресію LHY/CCA1 шляхом взаємодії з PIF3 (phytochrome-interacting factor 3), білком, що містить домен helix-loop-helix і здатним зв'язуватися з промоторами LHY і CCA1, а також взаємодіяти з фітохромом. ELF4 також може активувати експресію CCA1. LHY/CCA1 ймовірно активізує "ранкові" гени і одночасно пригнічує "вечірні" гени. SK2 фосфорилує вільний CCA1, сприяючи його деградації. Дана модель не є повною, та крім того припущено існування альтернативної моделі. Альтернативна модель припускає відсутність центрального осцилятора, а добові ритми генеруються на основі самопідтримуючої петлі зворотного зв'язку тобто не вимагає зовнішніх сигналів для запуску циклу. Однак обидві ці моделі не є взаємовиключаючими, хоча й автономні. Крім того кожна клітина рослини містить принаймні один генератор добового ритму. Такий висновок був зроблений на основі того, що добову активність демонстрували ізольовані

рослинні тканини (рух продихів, рух хлоропластів в тканинах листка).

Прокаріотичний циркадний осцилятор на прикладі ціанобактерії *Synechococcus*. Циркадна система ціанобактерії *Synechococcus* була першою описаною прокаріотичною циркадною системою. Вона побудована на основі внутрішньоклітинної петлі негативного зворотного зв'язку (що відповідає загальним уявленням про біологічний годинник).

Циркадний годинник залучений до регуляції багатьох фізіологічних процесів у клітинах ціанобактерій: поділ клітин, фіксація азоту, фотосинтез, дихання. Особливе значення годинник *Synechococcus* має для узгодженого функціонування систем фіксації азоту та фотосинтезу, оскільки побічний продукт фотосинтезу кисень, дезактивує ключовий фермент процесу фіксації азоту нітрогеназу. Ці два процеси обов'язково мають бути розмежованими або в просторі, як у деяких нитчастих ціанобактерій (де нітрогеназний комплекс працює у спеціалізованих ізольованих від кисню клітинах - гетероцистах), або в часі, як у *Synechococcus*. У лабораторних умовах швидкості росту штамів дикого типу та мутантного за часовими генами приблизно однакові. Але в природних умовах чергування денного та нічного освітлення та в збідненому на фіксований азот середовищі (де основним джерелом нітрогену для організму є азот повітря) адаптивна роль годинникової регуляції цих процесів є безсумнівною. Шляхом вивчення часових мутантів, зокрема скринінгом за комплементарністю з алелями дикого типу, вдалося виявити основні **часові гени** цього організму. Було з'ясовано, що це кластер із трьох генів *kai*: *kaiA*, *kaiB*, *kaiC* (від японського слова "цикл"). Експресія цих генів регулюється двома промоторами: один для гену *kaiA*, другий для генів *kaiB* та *kaiC*. Фактично, всі відомі часові мутантні послідовності *Synechococcus* можуть бути комплементарно сполучені з копією *kai*-кластера дикого типу. Тобто, саме в районі кластеру *kai* геном

ціанобактерій насичений потенційно чутливими до мутагенезу мішенями, що може мати певне еволюційне значення.

Про функції різних генів в осциляторі можна судити за особливостями їхньої регуляції та за фенотипами мутантів за цими генами. Делеція або суперекспресія як *kaiA*, так і *kaiB* та *kaiC* призводить до аритмічності, але до різних її проявів. *KaiA* ритмічно експресується з піком мРНК біля 9-12 години за циркадним часом відносно суб'єктивного дня (**циркадний час** - умовний формалізований та нормалізований вимір часу для організмів із різною тривалістю ендogenous ритму; циркадний час 12 відображає початок суб'єктивних сутінок, циркадний час 0 - відображає суб'єктивний світанок). Втрата гену *kaiA* виявляється в аритмічній експресії з промотору генів *kaiB* та *kaiC*, а суперекспресія *kaiA* призводить до суперекспресії *kaiB* та *kaiC* і знову виявляється в аритміці. Ці дані вказують на те, що *kaiA* є регулятором транскрипції, її активатором. *KaiB* та *kaiC* експресуються приблизно синхронно з *kaiA*, з різким піком мРНК близько циркадного часу 12. Інактивація одного або обох генів призводить до аритмічності і зростання експресії загалом із промотора *kaiB* та *kaiC* генів. Суперекспресія *kaiC* призводить до аритмічності, а нестача продуктів *kaiB* та *kaiC*, але не *kaiA*, і ритмічна продукція *kaiC* перевстановлює осциляцію. Основний висновок із наведених даних полягає в тому, що продукт *kaiC* є негативним елементом осцилятора, тобто *kaiC* - часовий ген. Функція *kaiB* залишається не зовсім зрозумілою. Її можна з'ясувати, наприклад, шляхом більш докладного вивчення білок-білкових взаємодій.

Не зовсім зрозумілим залишається питання про регуляцію транскрипції інших генів продуктами *kai*-кластера. У послідовностях усіх трьох білків не було виявлено жодних мотивів зв'язування з нуклеїновими кислотами. Але очевидно, що білки-продукти *kai*-кластера впливають на синтез РНК на

інших генах. Можливо, вони діють на активність РНК-полімерази, або на активність регулятора РНК-полімерази. Не з'ясованим також залишається механізм відстрочення негативного зворотного зв'язку. Зрозуміло лише, що він є простим, і мабуть, заснованим на білок-білкових взаємодіях.

Циркадні ритми ціанобактерій можуть бути синхронізовані температурою та циклом світло-темрява. Існують також дані про особливий регулюючий вплив з боку деяких складових світлового спектра на фотоперіодизм та ефекти дії світла на рівні експресії певних пов'язаних із фотосинтезом генів. Такі дані підтверджують функціонування гіпотетичного фоторецептора. Але експресія *kaі*-генів не сильно змінюється світловими впливами, і на даний момент точні механізми синхронізації не відомі.

Результати дослідження циркадних процесів у *Sinechococcus* вказують на те, що практично весь геном цього організму перебуває під циркадним контролем. Експресія більшості генів синхронізована з *kaі*-кластером, хоча одні гени експресуються синхронно, а експресія інших перебуває в протифазі до експресії *kaі*-кластера. Цікаво, що навіть промотори з інших організмів, які неритмічно регулюються (наприклад, з кишкової палички), стають ритмічними у *Sinechococcus*.

Таким чином, *Sinechococcus* є прикладом мінімальної системи, яка відповідає усім вимогам до повноцінного циркадного осцилятора з тривалістю періоду близько добової, що синхронізується факторами довкілля: температурою та циклами світло-темрява, а також, можливо, деякими спектральними компонентами. У діапазоні фізіологічних температур тривалість циклу залишається сталою.

Циркадний годинник у грибів на прикладі *Neurospora*. Серед грибів циркадний годинник найкраще вивчений у *Neurospora*. Коли культури

Neurospora ростуть на твердому субстраті, годинник контролює сукупність процесів нестатевого розмноження і розвитку в районі ростового фронту міцелію. Повітряні гіфи нейроспори представляють собою вегетативні спорони. Виростають вони з лежачого міцелію з пізньої ночі до ранку. Якщо міцелій ліг в інший час доби, вони не розвиваються. Описане явище являє собою найяскравіший прояв функціонування годинника у *Neurospora*. Циркадна природа цього перемикача розвитку відома давно, відомі й мутанти з різноманітними порушеннями цикліки такого роду. Усього відомо понад тридцять мутацій, які локалізуються в чотирнадцяти генах. Серед цих генів клонований та найбільш досліджений ген *frq* (від англійського слова *frequency*, що означає частота). *Frq* - це часовий ген, який кодує центральні компоненти осцилятора циркадного годинника нейроспори. Осцилятор включає авторегуляторну петлю зворотного зв'язку, в якій *frq* дає початок двом транскриптам - двом варіантам FRQ-протеїну - довгій та короткій формам. Довга форма FRQ (IFRQ) містить у своєму складі 989 амінокислотних залишків, коротка форма (sFRQ) містить 890 амінокислотних залишків. Дві таких форми є результатом альтернативного початку трансляції на внутрішньому сигнальному кодоні. Обидві форми необхідні для чіткої ритмічності, для нормального функціонування годинника в широкому діапазоні температур, які є прийнятними для росту та розвитку нейроспори. Рівні як *frq* мРНК, так і FRQ-протеїну знижують рівень транскрипту FRQ. Є дані, що це відбувається шляхом інтерференції з конститутивно активованими генами, які кодують гетеродимер з WC-1 та WC-2 білків. Білки WC-1 та WC-2 є продуктами генів *wc-1* (*white collar-1*) і *wc-2* (*white collar-2*), гетеродимеризуючись, являють собою позитивний елемент в системі циркадного осцилятора нейроспори.

З полуночі рівні FRQ-білка та *frq*-транскрипту низькі, але рівень *frq*-

транскрипту починає зростати. Таке зростання рівня frq-мРНК і є результатом дії гетеродимерної пари транскрипційних факторів WC-1/WC-2. Оскільки це позитивні елементи, вони є PAS-протеїнами в системі нейроспори. WC-1 та WC-2-протеїни мають справжні домени PAS-димеризації. Вони можуть гомодимеризуватись та гетеродимеризуватись з іншими PAS-домен-вмісними білками як *in vitro*, так і *in vivo*. Димеризованими PAS-доменами вони специфічно зв'язуються з послідовностями в промоторах генів, які вони активують. Після затримки (яка являє собою частину циркадного циклу, що регулюється) FRQ-протеїни тільки починають з'являтися, незабаром проникають у ядро, де взаємодіють з WC-1 та WC-2 протеїнами. Транскрипти wc-1 та wc-2 конститутивно наявні в клітині, їх рівні можуть трохи коливатись, але не виявляють чіткої ритмічності. А рівень frq-мРНК зростає раннього ранку, з піком біля четвертої години. На момент піку FRQ-продукт є уже частково фосфорильованим. Посередині дня кількість FRQ в ядрі зменшується, але загальна кількість частково фосфорильованого FRQ далі зростає. Тобто, протягом дня рівні frq-мРНК, FRQ-протеїну зменшуються і досягають мінімуму ввечері. Таким чином, фосфорилування запускає циклічність FRQ.

Петля зворотного зв'язку осцилює з 22-годинним періодом. Можливо, затримка негативного зворотного зв'язку забезпечується тим, що трансльований FRQ-продукт перед надходженням у ядро має бути фосфорильованим. Можливо, фосфорилування іде паралельно з дефосфорилуванням. Тобто, для надходження в ядро необхідної кількості FRQ-протеїну потрібен певний рівень накопичення його в цитоплазмі. Але можливо, що дефосфорилування тут не відбувається, а сам процес фосфорилування просто знижує час життя FRQ-протеїну. Так чи інакше, якийсь посттрансляційний процес забезпечує затримку, достатню для

циклічної роботи осцилятора. Фактори, які контролюють або вхід в ядро, або циклічність FRQ, повинні впливати як на довжину періоду циклу, так і на його готовність до осциляції взагалі.

Молекулярний осцилятор обов'язково має бути синхронізованим із реальними геофізичними циклами. **Мета синхронізації світлом** - зсунути денну фазу годинника (суб'єктивний день) так, щоб вона співпадала з природним днем у довкіллі. Для здійснення такої синхронізації один і той же фотоінструмент мусить мати різні впливи на механізми обрахування часу, залежно від того, коли сприймається світло. З цієї причини для компонентів годинника, рівень яких зростає вдень, фотоіндукція буде добре переналаштовувати годинник.

У нейроспори світло швидко діє на WC-1/WC-2 через фотоіндукцію експресії FRQ. Для таких швидких змін необхідна лише взаємодія з WC-1, хоча для нормальної прогресії циклу необхідні обидва білки. З того часу, як рівні frq-мРНК і FRQ-продукту набувають нормальної циклічності з завершеною фазою, будь-які різкі зміни рівня FRQ-протеїну призводитимуть до різких змін суб'єктивного часу. Відповідно, пізньої ночі або раннього ранку, коли рівні frq-мРНК ростуть, швидка індукція FRQ швидко переводитиме годинник на точку, близьку до полудня, тоді як протягом суб'єктивного вечора і ранньої ночі, коли рівень FRQ падає, його індукція різко повертатиме годинник на рівень, близький до полуденного, в результаті чого буде мати місце затримка фази.

Іншим фактором синхронізації може виступати температура. Впливає вона на ритмічність кількома способами. По-перше, стрибки температури здатні в деякій мірі переводити годинник. По-друге, існують фізіологічні межі температури, в яких годинник продовжує працювати навіть якщо організм

впадає в анабіоз (явище яке називають температурною компенсацією).

Перемикальні впливи температури, на відміну від світла, опосередковуються змінами регуляції не процесів транскрипції, а процесів трансляції. Як було зазначено раніше, frq-транскрипт, завдяки змінам імовірнісної рамки трансляції, дає початок довгій та короткій формам FRQ. Імовірність трансляції за малою рамкою короткої форми підвищується за умов знижених температур. Імовірність трансляції згідно з великою рамкою довгої форми підвищується за умов більш високих температур. Хоча кожної форми окремо цілком вистачає для функціонування годинника у вузьких температурних межах, для його нормальної роботи у звичному для нейроспори оточенні необхідні обидві форми. Після температурного стрибка майже одразу змінюється співвідношення форм FRQ. Зміни йдуть швидко та пропорційно, і на відміну від світла, діють не через рецептор, а безпосередньо впливають на годинник. Світлова та температурна синхронізації підкріплюють одна одну.

Термін "**гени, що контролюються годинником**" був запропонований саме для опису вихідних регуляторних мішеней циркадної системи нейроспори. Це гени, транскрипція яких модулюється на циркадній основі, але мутація в яких не впливає на сам годинник. Більше 10 таких генів було ідентифіковано у нейроспори. Вони мають відношення до ритмічного контролю численних клітинних процесів метаболізму, стресових реакцій, розвитку.

Загалом на прикладі нейроспори була вивчена еукаріотична молекулярна схема роботи біологічного годинника. У подальшому було з'ясовано, що вона в загальних рисах є універсальною. Навіть у представників віддалених таксонів значна частина її компонентів характеризується

вираженою гомологією.

Циркадний годинник у комах на прикладі дрозофіли. Представники мух роду *Drosophila* так само як штами грибів роду *Neurospora* стали модельними об'єктами, на яких було досліджено циркадну молекулярну систему. Досліди на цих об'єктах заклали фундамент сучасного розуміння проблеми молекулярних основ циркадного осцилятора. Роботи, присвячені вивченню спадкових рис функціонування біологічного годинника, розпочаті ще в премолекулярну еру, також проводились на дрозофілі.

Було виявлено, що важлива подія в життєвому циклі дрозофіл - вихід молоді мухи з лялечки - чітко прив'язана до певного часу доби. Це відбувається в проміжок часу, який відповідає суб'єктивному ранку, а точніше - світанку. Пізніше також було відкрито існування у цих тварин своєрідного генетично детермінованого циркадного ритму локомоторної активності.

Молекулярно-біологічний підхід до дослідження у цій галузі швидко почав давати результати. *Per* (period) був першим клонованим часовим геном дрозофіли. Значна частина знань про організацію ритмів у плодових мух та інших організмів була сформована в процесі вивчення будови цього гена та закономірностей його регуляції. Генетичний та молекулярний аналізи інших локусів тривають.

Спочатку науковці шукали у мух окремий чітко локалізований організаційний центральний осцилятор. Складні ембріологічні дослідження, засновані на мозаїцизмі та трансплантології, дійсно дали змогу виявити тканини, клітини яких дають початок поведінковій ритмічності. Зосереджені ці клітини у двох кластерах латеральних нейронів мозку мухи. Але більш пізні роботи показали, що мозкові структури швидше відіграють роль синхронізаторів, а біохімічно прості автономні клітинні годинники були

знайдені в окремих частинах тіла мухи, і практично, кожна частина тіла мухи має свій годинник.

Робота центрального ядра осцилятора мухи має стандартні логічні елементи та засновується на процесах трансляції, транскрипції та білок-білкових взаємодіях. Рівні mRNA, транскрибованих на основних часових генах *per*, та *tim* (*timeless*), починають зростати в період суб'єктивного дня і відповідно транскрибуються. *Per* кодує простий видоспецифічний білок, особливості структури якого перебувають під постійним контролем природного добору, спрямованим на підтримку високої адаптивної здатності білка до керування годинником за різних умов довкілля. До підвищення рівнів *PER* та *TIM* білків має відношення і посттрансляційна регуляція, але основний вплив на експресію часових генів, утворення негативних елементів годинника мають позитивні елементи. У дрозофіли основні позитивні елементи - це продукти генів *clk* (*clock*) та *cyc* (*cycle*). Білки *CLK* та *CYC* є факторами активації транскрипції, зокрема для *per* та *tim*. У дрозофіли *CLK* та *CYC* так само, як у нейроспори *WC-1* та *WC-2*-протеїни, містять PAS-домени, завдяки яким вони здатні до димеризації. Але при взаємодії з ДНК вони замість "цинкових пальців" *WC-1/WC-2*-системи нейроспори використовують bHLH-структуру. Це домен для взаємодії з е-боксами промоторних ділянок часових генів дрозофіли. *Clk* експресується ритмічно, іноді з подвійним піком, але *cyc* експресується виключно конститутивно. Продукт *cyc*-гена за відсутності продукту *clk*-гена не здатен впливати на експресію *per* та *tim*. *PER* та *TIM* діють в ядрі. Їхня ядерна локалізація потребує попередньої димеризації для набуття функціональної активності (хоча для цього можливо потрібні також процеси фосфорилування) та експонування сигналу ядерної локалізації. Рівні *per* та *tim* mRNA починають зменшуватися з третьої години сутінок завдяки входу в ядро *PER/TIM*-гетеродимерів у достатній кількості для

початку виконання їхніх функцій, хоча масовий рух PER та TIM у ядро починається з опівночі. У молекулярному осциляторі дрогофіли, як і в нейроспори присутній процес фосфорилування. Він забезпечується продуктом гену *dbt* (*double-time*) - DBT-кіназою. Це фосфорилування PER-білка і впливає воно на початковий рівень акумуляції PER. Гіпофосфорильований PER у мутантів з недостатністю DBT-кінази гіперакумулюється в цитоплазмі.

Затримка негайного негативного зворотного зв'язку тут найімовірніше забезпечується міжмолекулярними взаємодіями PER та TIM перед входом в ядро. Отже, в циркадному осциляторі дрогофіли позитивні елементи CLK та CYC в гетеродимерній формі активують продукцію PER та TIM, а гетеродимери PER/TIM пригнічують CLK/CYC фактори транскрипції. Але через міжмолекулярні взаємодії PER/TIM, ускладнені процесами фосфорилування, виникає достатня для циклічної прогресії затримка негайного пригнічення CLK/CYC-залежного промотора.

Рівні компонентів та їхньої активності в роботі годинника дрогофіли найвищі вночі. Тому модель фотоіндукції транскрипції компонентів годинника нейроспори не може бути використана для дрогофіли. Для синхронізації годинника дрогофіли світло діє як через сітківку ока, так і через позаочні шляхи. Ця дія призводить до швидкої деградації TIM, а оскільки TIM стабілізує PER, останній також зникає. Таким чином, пізно вдень та раннім вечором рівні PER та TIM підвищуються, а індуковане світлом зниження PER та TIM призводить до затримки в переході до ночі. І навпаки, пізньої ночі і раннього об'єктивного ранку, коли рівні PER та TIM в нормі зменшуються, передчасна деструкція PER та TIM, індукована світлом, призводить до їхнього передчасного зникнення і зсуває стрілки біологічного годинника вперед до

об'єктивного дня.

Точна функція CLK/CYC системи у фоторегуляції невідома, але деякі мутації цих білків викликають порушення нормальної реакції на пробудження (локомоторної реакції, яка розвивається приблизно через 30 хвилин після експозиції сплячих мух на світлі).

Для дрозофіли характерні дві системи фоторегуляції циркадного ритму: непараметрична, яка синхронізується короткими спалахами, та параметрична, яка синхронізується плавними змінами тривалості дня і ночі. Перша забезпечується специфічним автономним, наявним майже в кожній клітині флавіновим фоторецептором. Друга діє класичним шляхом через родопсинові фоторецептори саме на згаданий комплекс латеральних нейронів, з якого синхронізуючі впливи поширюються далі у формі нервових імпульсів чи гуморальних взаємодій.

Температурна корекція ходу годинника у дрозофіли відома, але слабо виражена.

За останні роки досліджень американськими вченими був виявлений «ген **24 годин**» (його неофіційна назва - CG4857), який регулює циркадний ритм дрозофіл (*Drosophila melanogaster*).

При «виключенні» цього гена дослідники виявили, що у дрозофіл повністю втрачається регулярність сну і неспання, протягом доби такі мушки безладно засинали і прокидалися. Це супроводжувалося різким зменшенням кількості білка PER, кодованого «добовим» геном CG4857. При цьому, на відміну від уже відомих молекулярних механізмів регуляції циркадного ритму, які здійснюються на рівні транскрипції (тобто за рахунок зменшення рівня мРНК в клітині), кількість PER знижується на тлі великої кількості мРНК

цього білка. Інакше кажучи, регуляція «24-годинного гена» відбувається на рівні трансляції, що, є незвичайним для регуляції добового циклу. Дослідники відзначають, що механізм регуляції циркадного ритму через «ген 24 годин» може виявитися досить консервативним серед живих організмів (аж до людини), а тому необхідне його подальше вивчення, що може призвести до серйозного впливу на медицину та нейрофізіологію.

Циркадний осцилятор ссавців. Осцилятор ссавців має логічну та молекулярну подібність до осцилятора у комах, а також містить елементи, подібні до наявних у грибів і навіть більш філогенетично ранніх організмів.

У центральному ядрі внутрішньоклітинного осцилятора ссавців роль позитивного елемента відіграє гетеродимер CLOCK/BMAL, який є активатором транскрипції принаймні одного з часових генів та генів, активність яких контролюється часом. Часові гени *period 1,2,3* та, можливо, *timeless* утворюють відповідні продукти - негативні елементи, які надходять в ядро і якимось чином дезактивують CLOCK/BMAL.

Усі три PER-білки ссавців за амінокислотним складом послідовностей подібні до PER-білка дрозофіли. Вони не мають ДНК-зв'язуючих доменів і функціонують на рівні білок-білкових взаємодій. Білок CLOCK дуже подібний до білка WC-1 нейроспори. Взагалі CLOCK та BMAL білки містять PAS-домени, та bHLH-домени для взаємодії з ДНК е-боксів промоторів принаймні *per1* гена. Процес фосфорилування в цій системі ще не виявлений, але вірогідний за аналогією з іншими еукаріотичними системами.

Оскільки ідентифіковані молекулярні компоненти циркадного осцилятора ссавців досягають піку активності вночі, то для пояснення механізму його роботи може бути застосована модель регуляції ходу годинника шляхом індукції транскрипції, як у нейроспори. Але прийнято

вважати, що у ссавців світлова інформація надходить виключно через очі, прямує по глутаматергічним шляхам до супрахізматичного ядра гіпоталамуса, де через MAP-кіназний каскад передається на внутрішньоклітинний осцилятор, здійснюючи коригувальний вплив. Цікавим фактом є експресія в ЦНС гомолога флавінового фоторецептора дрозоді, хоча структури ЦНС і не здатні безпосередньо сприймати фотостимули з довкілля. Окрім світлової, для ссавців відома також медикаментозна корекція цикліки за допомогою мелатоніну.

Осцилятором ссавців регулюється багато генів, залежних від часу. Переважно це, як і в інших еукаріотів, фактори транскрипції та компоненти сигнальних каскадів, але окрім того, серотонін-ацетил-N-трансфераза - ключовий фермент синтезу мелатоніну.

Відома величезна кількість фактів про роботу біогодинника ссавців, але в цілому, ця область ще потребує з'ясування ряду важливих аспектів.

Формування й зміни добових ритмів в онтогенезі

Добові ритми фізіологічних параметрів та поведінкових реакцій проходять певний етап становлення в онтогенезі тварин. Результатів дослідження цього питання на безхребетних тваринах мало. У метелика *Pectinophora* цикли світло-темрява можуть синхронізувати вилуплення личинок, починаючи з 6 дня ембріогенезу, що свідчить про дозрівання саме в цей час осцилятора, який контролює вилуплення. Є дані, що різні ритми у безхребетних тварин мають своєрідні зв'язки з центральним осцилятором і по-різному і в певний період онтогенезу проявляються (наприклад, циркадний ритм споживання O₂ проявляється лише в дорослої особини, а у

личинки відсутній; час формування лялечки, поява жовтого забарвлення очей у дрозофіли не залежать від циркадного осцилятора, хоча його коливання в цей час вже відбуваються, але вихід імаго - залежить). У комах виявлені мутанти із специфічними періодами ендогенних ритмів (5 мутацій в X-хромосомі *Drosophila pseudoobscura* і 4 - у *D. melanogaster*). У *D. melanogaster* в X-хромосомі є локус *per*, мутації якого змінюють період ритму *pers* - до 19 годин, *per 1* - до 29 годин, *per 0* - десинхронізація. Гетерозиготи (наприклад, *pers/per 1*) проявляють проміжний період. Генетичний локус, подібний до *per* дрозофіли, описаний у гриба *Neurospora*.

Трохи більше результатів отримано при дослідженнях на хордових тваринах. Більшість досліджених показників деякий час після народження не проявляють ритмічності, але є непрямі дані, що деякі ритми розпочинаються ще в ембріональний період. Однак даних про ритмічну організацію ембріона мало. Циркадна система (осцилятори, провідні шляхи, система захоплення ритмів зовнішніми синхронізаторами) починають формуватися ще в ембріогенезі. У ссавців великий вплив на особливості прояву ритмів ембріонів має організм матері. Він виконує роль головного зовнішнього синхронізатора для ембріона. Безпосередніми діючими факторами можуть бути добові ритми температури тіла чи рухливості матері, або ритми виділення гормонів плаценти, або ще якісь агенти. Наприклад, у перші дні після народження коливання температури тіла немовляти синхронні з коливаннями температури тіла матері (але цікаво, що коли в матері максимум, у дитини - мінімум, і навпаки).

Певні ритми проявляються в різний час після народження. Більшість із них проходить деяку стадію дозрівання. Так добовий ритм температури тіла людини починає формуватися з 4-9-тижня і досягає нормальної амплітуди до 12-16-тижня постнатального онтогенезу. Приблизно з 24-денного

віку періоди сну починають переважати в нічний час доби, а періоди активності – у денний час доби. Добовий ритм електричного опору шкіри немовляти з'являється наприкінці 1 тижня, а до кінця 1 місяця вже добре виражений. Добовий ритм коливань клубочкової фільтрації в нирках - на 3-му тижні, а ритм зворотного всмоктування - на 8-му тижні. Ритм коливань частоти серцевих скорочень чітко виражений у 40-денному віці. Вироблення умовних рефлексів у дітей можливе, починаючи приблизно з 20-денного віку. Такі різні терміни появи певних біоритмів, очевидно, пов'язані з послідовним дозріванням систем регуляції різних фізіологічних функцій, або/та провідних шляхів від осцилятора (чи осциляторів) до цих систем. Але не виключено, хоча й значно менш імовірно, що ця різниця пояснюється дозріванням різних осциляторів, які керують циркадними ритмами певних функцій. У недоношених дітей формування біоритмів запізнюється. У немовлят, яких від народження привчають до певного режиму дня, ритми встановлюються швидше, ніж у дітей, котрих годують і яким дають спати за їхнім бажанням. Режим годування в перший час після народження сильно впливає на циркадні ритми дитини.

Є свідчення, що сам циркадний осцилятор дозріває раніше, ніж проявляються добові ритми, якими він керує (тобто, провідні шляхи від нього розвиваються пізніше). Так, показано, що добові ритми локомоторної активності щурів відсутні приблизно до 11-денного віку, але їхня фаза може захоплюватись циклами світло-темрява раніше (щурів спочатку утримували в умовах певного циклу світло-темрява, а потім ще до 11-денного віку, тобто до появи ритмів локомоторної активності, переводили в постійну темряву; сформований за таких умов ендogenous ритм локомоторної активності за фазою був синхронний із недавніми циклами світло-темрява).

Розвиток циркадного ритму, можливо, передує дозріванню

механізмів його захоплення. Так, у людини стійке захоплення циклами світло-темрява ритму сон-неспанья настає приблизно з 22-тижневого віку (за іншими даними - ще з 11-тижневого віку).

Зазвичай по мірі дозрівання ритму його амплітуда зростає. Це може бути результатом підвищення його максимального рівня, зниження мінімального рівня, чи обох відразу. Фізіологічні механізми таких змін не вивчені. Розвиток функції, яка має два дискретних стани (наприклад, сон-неспанья) йде шляхом реорганізації епізодичних подій. Так, спочатку ці періоди розподілені випадково протягом доби, потім періоди сну поступово "згруповуються" в темний період доби. Можливо, це відбувається через збільшення амплітуди коливань або ефективності передачі коливань від осцилятора.

На щурах та людях показано, що циркадні біоритми дозрівають приблизно в такій послідовності: ритми, що виникають під впливом нав'язаного режиму годування → ритми епіфіза і симпатичної нервової системи → ендокринні ритми (залежні від гіпофіза) → ритми поведінки (локомоторна активність, сон).

У подальшому онтогенезі (наприклад, при статевому дозріванні, переході від живлення молоком матері до самостійного харчування і т.п.) можуть змінюватись фазові співвідношення між ритмами. Наприклад, ритм активності тирозинамінотрансферази в печінці та ритми швидкості росту змінюються мало не на 180° при переході від грудного віку до самостійного харчування. Ритми серотоніну й ацетилхолінестерази в мозку змінюють свої фази у зв'язку з формуванням ритму активності.

Циркадні ритми також змінюються при старінні організму. Як правило, зменшується амплітуда, можливе навіть повне зникнення деяких ритмів

(наприклад, ритм ЛГ, ритм температури тіла). Змінюється характер сну: зростає частина денного сну і частота переривання нічного сну. Зростає ймовірність внутрішнього десинхронозу.

Правильна циркадна організація життєво важлива для організму. Час життя тварин скорочується, якщо їх утримувати в умовах не 24-годинної доби, а більшої або меншої (наприклад, 21-годинної), або ж часто змінювати фазу доби (імітуючи тим самим перельоти з однієї географічної широти в іншу).

Таким чином, циркадна система особини, що складає основу її часової організації, змінюється протягом усього онтогенезу.

Виникнення та еволюція добових ритмів, їхнє адаптивне значення

Для середовища, в якому перебувають живі організми, характерні періодичні зміни обумовлені рухом Землі навколо своєї осі та навколо Сонця і рухом Місяця навколо Землі. Життя з моменту свого виникнення протягом кількох мільярдів років повинно було пристосуватись до інтенсивних добових і річних коливань, освітленості та температури. Причому ці зміни були не лише кількісними, а й вели до якісних змін (наприклад, можливість фотосинтезу лише вдень). Коли була заселена прибережна смуга, то на живі організми стали впливати припливно-відпливні цикли. На суші до коливань освітленості й температури додалися коливання вологості та інших факторів. Ці геофізичні цикли постійно кидали виклик живим організмам, наприклад, у вигляді ворожості пустелі опівдні або ж полярних широт взимку; і природній добір повинен був знаходити на все це належну відповідь. З іншого боку, виняткова стабільність геофізичних циклів, заснована на законах небесної механіки, надала організмам унікальну можливість - передбачуваність таких

змін дозволяла в якості життєвої стратегії використовувати програми попередження. В результаті в еукаріотичних організмів широкого поширення набули вроджені періодичні програми обміну речовин, поведінки і т. п. Усі ці програми мають у своїй основі біологічні осцилятори, здатні до самопідтримання коливань із закріпленим еволюцією періодом наближеним до відповідних геофізичних циклів.

Як же могли виникнути та еволюціонувати ці вроджені програми, засновані на осциляторах? З самого початку виникнення життя періодичні зміни освітленості і температури повинні були накладати на життєдіяльність клітин спочатку чисто зовнішню періодичність. Оскільки швидкість біохімічних реакцій залежить від температури, то добові зміни температури зовнішнього середовища вели до добових змін швидкості цих біохімічних реакцій. Але це були не лише кількісні зміни. З багатьох причин (наприклад, у випадку з фотосинтезом) метаболічні процеси в різний період доби переходили на якісно новий рівень під впливом температурних циклів, які виступали в ролі зовнішнього синхронізатора. Оскільки різні біохімічні реакції в клітині пов'язані між собою, то добових змін мусили зазнати й інші реакції, навіть ті, які безпосередньо не залежать від зовнішніх умов.

Така впорядкованість у часі спочатку не мала певного пристосувального значення, а лише була проявом невинуватої часової структури, нав'язаної зовнішніми умовами. Але суттєвою рисою такої структури була передбачуваність періодичних змін в деяких ланках метаболізму. І еволюційно вигідним було узгодити інші фізіологічні та біохімічні процеси з цими першими. Так поступово відбувався перехід від екзогенної впорядкованості до ендогенної організації. Передбачуваність геофізичних циклів дозволяє створювати в живих системах відповідні програми, які є не просто реакціями на дію періодичних зовнішніх умов, а

спрямовані на передбачення початку певних змін зовнішніх факторів (користь від такої програми передбачення очевидна, оскільки живим організмам часто потрібен певний час, щоб підготуватись до відповідних зовнішніх умов (наприклад, підготовка до зими).

Корисність програми, що відповідає певним циклічним змінам оточуючого середовища, звичайно ж залежить від підтримання потрібної фази відносно цих циклів. Ця функціональна передумова дозволяє пояснити, чому еволюція створила програми, які задаються автономними осциляторами, а не механізмом *"пісочного годинника"*. Механізм "пісочного годинника" міг би задавати потрібне положення програми в часі, але лише у тому випадку, коли її початок можна було б щоденно суміщати з отриманням якогось надійного сигналу ззовні у відповідний час. Але такого надійного сигналу немає, тобто, немає якоїсь події, яка б відбувалася щоденно в один і той же час доби. Більше того, перевагою осцилятора є можливість підтримувати коливання протягом деякого часу навіть при повній ізоляції. В таких умовах вільний осцилятор зберігає інформацію про місцевий час (фазу) від минулого захопленого стану. Подібно до будь-яких осциляторів, біологічні осцилятори піддаються захопленню зовнішніми періодичними процесами, достатньо близькими за частотою. Варто згадати, що в метаболічних системах живих організмів діє багато негативних зворотних зв'язків і всі вони є потенційними осциляторами. Їхні коливання, навіть якщо вони затухаючі, можуть піддаватися захопленню стабільними циклами зовнішніх умов.

Період біологічного осцилятора має бути стабільним, щоб підтримувати постійну фазу між програмою і зовнішнім синхронізатором. Більше того, успішне задавання стабільних часових рамок для програми можливе лише за умов підтримання стабільної кутової швидкості

осцилятора (подібно до того, як стрілки годинника мають переміщуватись по циферблату рівномірно, щоб давати нам правильну інформацію про тривалість певної події). Тобто, еволюційно вигідним стає стабілізувати період та кутову швидкість біологічного осцилятора. Це можливо лише за умов емансипації його від дії зовнішніх факторів (змін температури і т. п.). Тому внаслідок такої еволюції період біологічного осцилятора у живих організмів майже не залежить від температури, різних хімічних речовин та багатьох інших чинників.

Це зумовило подальшу еволюцію функцій біологічного осцилятора. Первинною його функцією було забезпечення періодичних програм. Незалежність осцилятора від зовнішніх умов і стабільність періоду та кутової швидкості дозволяє використовувати його для вимірювання проміжків часу та визначення місцевого часу. Це дозволило використати циркадний осцилятор для виконання інших функцій, пов'язаних з часом: вимірювання довжини світлового дня (фотоперіодизм); орієнтація в просторі за допомогою сонячного компаса (наприклад, навігація у птахів); пам'ять на час (з можливістю вироблення умовних рефлексів на час) (наприклад, у бджіл).

Добові ритми людини

Загальна характеристика. Для людини описано багато (за різними підрахунками від однієї до кількох сотень) циркадних ритмів різних фізіологічних та психічних процесів. Більшість фізіологічних процесів характеризуються підвищенням їхнього рівня від ранку до вечора з максимумом о 16-20 год. і подальшим зниженням з мінімумом о 2-4 год. З цим мінімумом, мабуть, пов'язана більша ймовірність настання смертності о 2-4 год. Але деякі інші параметри мають протилежну динаміку: їх мінімум

спостерігається вдень, а максимум - вночі (наприклад, CO₂ в крові, інтенсивність мітозів). Показано, що ті фізіологічні процеси, які пов'язані з забезпеченням рухової активності мають максимумами вдень (наприклад, робота серця, легенів, температура тіла, утворення енергії). А ті фізіологічні процеси, які пов'язані з відновленням (наприклад, мітози клітин, деякі параметри роботи травної системи, синтез білка) мають максимумами вночі.

Хоча, як ми бачимо, циркадні ритми більшості цих функцій приурочені до циклів сон-неспаннн (тобто, їхні добові зміни служать для підготовки та забезпечення періоду активності людини), однак їхня добова динаміка не змінюється синхронно з циклом сон-неспаннн. Наприклад, спад вищевказаних фізіологічних параметрів настає вночі незалежно від того, спить людина чи ні. Тобто ці фізіологічні процеси мають певну незалежність від циклу сон-неспаннн. Вони регулюються своїми власними компонентами циркадної системи незалежно від циркадної регуляції ритму активності. Але не тільки цикл сон-неспаннн впливає на ритми фізіологічних функцій, а й добові ритми фізіологічних функцій впливають на добові ритми сну-неспаннн.

Охарактеризуємо детальніше ці ритми.

Ритм температури тіла. Температура тіла кожної людини протягом дня коливається в невеликих межах, залишаючись в діапазоні від 36,5 до 37,2 °С для здорової людини. Температура досягає максимальних значень о 18-19 год. і мінімальних о 3-4 год.; різниця досягає 0,8-1,3° С. Іншими словами, вранці температура тіла знижена, до полудня вона поступово зростає, ввечері досягає максимуму, і далі знижується (особливо швидко, коли людина засне). Ректальна (в прямій кишці) температура тіла в дітей має два максимуми (11-15 год. і 19-21 год.) і один мінімум (3-4 год.). Порівняння

температури різних ділянок тіла, показало, що ректальна температура підвищується до 15 год. і потім знижується до 3 год., температура на шкірі лоба змінюється не так виражено і трохи пізніше, а температура верхівки середнього пальця протилежно до перших двох. Це пояснюється змінами в поверхневій та внутрішній терморегуляції. Добовий ритм температури тіла майже не залежить від ритму сон-неспанья. Але він трохи впливає на самопочуття втоми: стан втоми більший, коли температура тіла нижча. Зміни температури тіла у "сов" відстають на 1-2 год. від змін температури тіла у "жайворонків".

Ритми дихальної системи. Вдень споживання O_2 максимальне, а вночі - мінімальне. Концентрація CO_2 , навпаки, є максимальною вночі. Добові коливання споживання O_2 , як правило, корелюють з добовими змінами легеневої вентиляції. Тому коефіцієнт споживання кисню має малу амплітуду добових коливань. Вдень зростає частота дихання, збудливість дихального центра мозку. Максимальна життєва ємність легенів, максимальна швидкість вдиху й видиху спостерігаються у другій половині дня. Ці факти свідчать про зростання у цей час сили дихальної мускулатури, збільшенні розтяжності легенів та проникності альвеолярної мембрани.

Ритми серцево-судинної системи. Функціональна активність серцево-судинної системи зростає з 8 до 12 год., трохи знижується з 13 до 14-15 год., потім знову зростає до максимальних значень о 18 год., далі знову знижується, досягаючи мінімальних значень о 3-4 год. ночі. Більшість параметрів роботи цієї системи має приблизно таку ж динаміку. Наприклад, частота пульсу максимальна приблизно о 16 год. і мінімальна приблизно о 3 год. Частота серцевих скорочень найбільша вдень і найменша вночі. Відповідно змінюються й параметри ЕКГ: інтервали PQ, QRS, QT, піки P, R і T. Період викиду крові при систолі вдень менший, ніж вночі; коротшою є

систола. Вночі більш виражена дихальна аритмія (тобто, більш виражені на ЕКГ дихальні хвилі). Вдень зростає систолічний та хвилинний об'єм, що свідчить про зростання скоротливої функції міокарда. Артеріальний тиск не має великої амплітуди добових коливань: максимальний систолічний тиск спостерігається вдень, а максимальний діастолічний та середній – вночі та вранці. Після 19 год. артеріальний тиск починає знижуватись і досягає мінімуму о 2-4 год. Потім спостерігається виражене підвищення артеріального тиску приблизно в період з 4 до 10 год. Добовий ритм деяких гемодинамічних показників представлений в таблиці (Табл.3).

Таблиця 3

Добовий ритм показників кровотоку у практично здорових людей

Показник	Мезор	Амплітуда	Акрофаза
АТ _с , мм рт.ст.	116,7	3,0	15,54
АТ _д , мм рт.ст.	72,3	1,4	5,30
АТ _{ср} , мм рт.ст.	94,5	2,1	14,24
ЧСС хв.	68,1	4,3	15,24
УОС, мл	74,8	8,6	14,42
ХОС, л/хв	5,1	0,9	15,0
УРС, г/м	96,5	12,0	14,36
ХРС, кгм/хв	6,6	1,2	14,54

Для стабілізації артеріального тиску тонус судин змінюється в протифазі по відношенню до змін скоротливої здатності серця. Найбільший тонус судин м'язового типу спостерігається вночі, для вен верхніх кінцівок – вранці. Об'єм циркулюючої крові вдень більший, ніж вночі. Фізичне навантаження вдень викликає більший приріст загального кровотоку та локального кровотоку до працюючих м'язів. Вдень судини більш чутливі до судинозвужуючих та

судинорозширюючих агентів. Добові коливання фізіологічних процесів впливають і на діяльність кровотворних органів. Встановлено, що кістковий мозок найбільш активний у ранкові години, а селезінка і лімфатичні вузли - ввечері, близько 20 год. У ранкові години в кровотік потрапляє найбільша кількість молодих еритроцитів. Максимальна кількість гемоглобіну в крові спостерігається з 11 до 13 год., а мінімальна - з 16 до 18 год. Мінімальна швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) припадає на ранкові години, а максимальна відмічена між 9 та 10 год.

Ритми травної системи. Перші експериментальні дані про співіснування добових ритмів травної системи були отримані ще в 1929 році. На сьогодні виявлені добові коливання слиновиділення (мінімум - вночі, вранці; максимум - вдень), секреції шлункового соку, ферментів підшлункової залози, моторики шлунка (максимальні рівні спостерігаються кілька разів протягом дня), активності печінки, зміни вмісту глікогену. Утворення жовчі у печінці чергується з утворенням глікогену. В першій половині дня утворюється найбільша кількість жовчі, що забезпечує оптимальні умови для перетравлення, зокрема, жирів. У другій половині дня печінка накопичує глікоген і воду. Максимальний вміст глікогену в печінці спостерігається о 3 год., а мінімум - о 15 год. Слід зазначити, що певний вплив на добовий ритм цих параметрів має ритм локомоторної активності та режим прийому їжі. Разом з тим є дані, що рівень шлункової секреції та моторика шлунка зростають о 13-14 год. незалежно від того, приймає людина їжу в цей час чи ні. При прийомі їжі невеликими порціями кожні 1-3 год. або при голодуванні добові ритми роботи травної системи все-одно зберігаються, що говорить про суттєву роль ендогенних механізмів у їхньому формуванні.

Ритми обміну речовин. В цих ритмах можна чітко виділити дві

фази, коли відповідно переважають процеси енергетичного, пластичного та іншого забезпечення стадії активності організму і коли переважають процеси відновлення витрачених за день ресурсів. Основними енергетичними субстратами організму є, як відомо, вуглеводи та жири. Існують добові зміни їх використання: вдень переважає використання вуглеводів, а вночі - ліпідів; тому ввечері зростає вміст у крові ліпідів низької щільності. Але максимальний синтез ліпідів спостерігається вдень. У цей час у крові зростає вміст холестерину і триацилгліцеридів. Вміст ліпідів у крові може зростати і після прийому їжі.

Максимальний синтез глікогену спостерігається вночі, хоча за іншими даними - вдень. Рівень глюкози в крові, однак, не зазнає суттєвих добових змін (оскільки цей параметр жорстко контролюється і є дуже важливим в гомеостазі організму). Встановлено, що добові ритми вмісту глюкози тісно корелюють із біоритмом рівня інсуліну в крові. Так Y. Nicolau і співавтори відмітили, що добовий ритм вмісту інсуліну представлений монофазною кривою з акрофазою в період з 12 до 20 год. і мінімумом вночі. А циркадний ритм рівня глюкози був подібний ритму інсуліну: максимальні значення відзначалися в денний час, мінімальні - у нічні години. Однак акрофаза добової динаміки інсуліну на кілька годин передувала акрофазі ритму глюкози, яку відзначали з 16 до 20 год. Для циркадних ритмів білкового обміну загальною закономірністю є переважання катаболічних процесів в період активності, а переважання анаболічних процесів - в період спокою (тобто, процесів біосинтезу білка). Через переважання вдень процесів розпаду білка у крові зростає вміст сечовини, NH_2 та інших продуктів азотистого обміну. Однак стосовно добових коливань кількості та інтенсивності синтезу конкретних білків відомо, що ці ритми залежать від функції, яку даний білок виконує в організмі. Можуть бути добові коливання

вмісту нуклеїнових кислот, в першу чергу, РНК. Вміст ДНК протягом доби може змінюватись, досягаючи максимуму ввечері, оскільки максимальна кількість мітозів часто спостерігається вночі. Є циркадний ритм водно-сольового обміну: максимум виведення води, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , PO_4^{3-} спостерігається вдень. Причому виведення K^+ і PO_4^{3-} майже не залежить від режиму харчування.

Ритми видільної системи. Вночі знижується екскреторна функція нирок і досягає мінімуму між 2 годиною ночі та 5 годиною ранку, тому падає рівень виведення води, Na^+ , K^+ та інших іонів, менше утворюється сечі. Цей ритм зберігається, хоча й видозмінюється, навіть якщо людина вночі п'є та їсть або ж перебуває в умовах постійного освітлення.

Ритми роботи м'язів. М'язова активність (сила) вдень зростає, досягаючи максимальних значень о 16-20 год., а вночі - зменшується. М'язовий тонус і витривалість до статичних навантажень (наприклад, утримування якогось вантажу) також найбільша вдень. Крім того вдень зростає й електрична активність м'язів.

Ритми нервової системи. Вдень переважає тонус симпатичної вегетативної нервової системи, а вночі - парасимпатичної. Збудливість кори головного мозку має два піки: вранці (10-12 год.) і ввечері (17-19 год.), які розділені меншим денним і більшим нічним спадом активності. Високочастотний спектр ЕЕГ найбільш виражений вранці. Сильних змін зазнає ЕЕГ під час сну. Виявлено циркадні коливання кількості α -і β -адренорецепторів, мускаринових і допамінових рецепторів у головному мозку (наприклад у щурів); їх ритми мають ендогенне походження і корелюють, однак не так тісно, як очікувалося, з концентрацією метаболітів норадреналіну і допаміну в крові. Добову динаміку має і час рефлекторних

реакцій різної складності.

Ритми ендокринної системи. Більшість гормонів мають чіткі добові ритми коливання їхнього вмісту в крові. Так, максимальний рівень соматотропного гормону спостерігається в першій половині ночі, тому в дітей в цей час спостерігається найшвидший ріст тіла. Ендогенна секреція гормону росту (ГР) носить хвилеподібний характер. Максимум чергового піку ГР спостерігається кожні три-п'ять годин. В результаті за повну добу в середньому відбувається 6-10 підйомів і спадів концентрації ГР. Вночі також зростає секреція пролактину. Рівень ЛГ у дітей низький, без вираженої добової динаміки. В період статевого дозрівання спостерігаються нічні піки секреції ЛГ. У дорослих чоловіків рівень ЛГ зростає декілька разів на добу; у жінок - максимальний рівень спостерігається через 7-9 год. після пробудження, а мінімальний - посередині ночі. Рівень ТТГ зростає в першій половині ночі, а рівень АКТГ - в другій половині ночі; причому зростання рівня одного з цих гормонів веде до зниження рівня іншого. Піки синтезу кортикотропіну зазвичай співпадають зі стадіями парадоксального сну.

Добовий ритм секреції тропних гормонів гіпофізом перебуває під контролем гіпоталамуса. Рилізінг-гормони гіпоталамуса мають добовий ритм секреції, який синхронний або ж на 1-2 години випереджає ритм виділення відповідних тропних гормонів гіпофіза. Добовий ритм виділення рилізінг-гормонів гіпоталамусом залежить від впливів з боку вищих відділів ЦНС. Але певне значення мають і добові коливання чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи до цих впливів.

В свою чергу, тропні гормони гіпофіза визначають добовий ритм секреції гормонів периферійних ендокринних залоз. Максимальний рівень в крові гормонів периферійних залоз встановлюється одразу або через 2-3 год.

після максимального рівня відповідних тропних гормонів гіпофіза. Більшість авторів, які досліджували добовий ритм екскреції адреналіну і норадреналіну з сечею, описують його як синусоїду з максимумом в денні години і мінімумом вночі. Відзначено, що акрофаза екскреції катехоламінів з сечею припадає на 12-18 год., їх секреція з 4 до 6 год. мінімальна. Виявлено два піки секреції норадреналіну - з 8 до 14 год. і з 18 до 22 год. Секреція адреналіну в період неспання також була двофазною з максимумами в день і в період з 20 до 23 год. В нічні години вміст катехоламінів у крові був мінімальним. P. Prinz і співавтори показали, що циркадні ритми концентрації в плазмі як адреналіну, так і норадреналіну були двофазними, акрофази виявляли в 11 год. і між 18 і 21 год.; з 22 до 6 год. секреція катехоламінів була найменшою.

Рівень глюкокортикоїдів має максимальні значення рано-вранці перед пробудженням. Максимальний рівень тестостерону також спостерігається в ранкові години, а мінімальний - біля першої години ночі. А рівень тиреоїдних гормонів має максимальні значення в другій половині ночі. З добовими коливаннями гормонів пов'язаний добовий ритм народжуваності; максимум пологів спостерігається від 1 до 7 год.

Взагалі ж, на формування добових коливань концентрації того чи іншого гормону в крові впливає не тільки гіпоталамо-гіпофізарна система, а й ємність транспортної системи крові, рівень метаболізму та швидкість виведення цих гормонів, чутливість гіпоталамічних та гіпофізарних рецепторів зворотного зв'язку. Крім того, на інтенсивність дії гормону впливає ще й добовий ритм чутливості та кількості рецепторів до даного гормону.

Ритми чутливості до хімічних речовин. Спостерігаються добові ритми

чутливості до різних токсинів, лікарських препаратів. Тому дія лікарських препаратів найбільш ефективна лише в певний період доби. Алкоголь найповільніше виводиться вранці, найшвидше - в другій половині дня та ввечері (це зокрема пов'язано з добовими коливаннями активності алкогольдегідрогенази).

Ритми психічних процесів. Вдень ефективність різного роду психічної діяльності вища, ніж вночі. Це проявляється в зменшенні часу реакції на зорові і слухові подразники, в збільшенні швидкості й точності переробки інформації, в підвищенні здатності до навчання. Є думка, що ефективність психічної діяльності не є сталою протягом дня, а має, наприклад, два піки: ранковий та вечірній. Причому ранковий пік більше виражений у "жайворонків", а вечірній - у "сов".

На добові зміни психічної діяльності накладаються ультрадіанні ритми з різними періодами: 45хв., 90хв., кілька год. Ефективність психічних процесів пов'язана з рівнем так званої загальної активації, підвищення якої характеризується зростанням частоти й зниженням амплітуди на ЕЕГ. Ряд параметрів психічної діяльності залежить від добових змін чутливості різних органів чуття. Так, найменша больова чутливість спостерігається у другій половині дня.

Ритми працездатності. Вивчення ритмів працездатності людини дуже важливе для раціональної науково обґрунтованої організації праці, навчання, тренувань. Це також необхідно військовим, робітникам, які працюють на підприємствах з неперервним робочим циклом і т. п.

Як і слід було чекати, було показано, що працездатність вночі є нижчою, ніж вдень. Зниження працездатності вночі не є результатом розвитку втоми, а визначається мінімальною фазою циркадних біоритмів,

мінімальним рівнем фізіологічних та психічних процесів, які визначають рівень працездатності (низькі показники роботи серцево-судинної системи, збудливості зорового, слухового та інших аналізаторів, зниження швидкості та стійкості рефлексів, падіння активності ЦНС).

Показано, що навіть тривала робота в нічну зміну (кілька років) не призводить до повної перебудови циркадної системи людини. Для повної перебудови циркадної системи потрібно, щоб не тільки режим сну і режим харчування відповідали новому режиму роботи (новому режиму активності), а й так звані соціальні синхронізатори не вступали в протиріччя з нашим циркадним ритмом (тобто, щоб характер добової активності інших людей, які нас оточують, не був сильно зміщений за фазою по відношенню до нашого).

Можливі такі варіанти: 1) динаміка продуктивності праці має двогорбий характер і відповідає фізіологічній кривій працездатності; 2) продуктивність праці є найвищою вранці і протягом дня поступово знижується; 3) продуктивність праці вранці низька і поступово підвищується з найбільшими значеннями в другій половині дня та ввечері.

Виявилось, що характер денних змін працездатності залежить від того, якого роду ця діяльність. Продуктивність фізичної праці, особливо важкої, є найбільшою приблизно о 16-20 год., тобто, в другій половині дня та ввечері; вранці вона низька. Робота, що вимагає швидких дій, швидкої переробки інформації при мінімальному навантаженні на пам'ять має приблизно таку ж динаміку з максимумом о 16-20 год. (Рис. 6). Продуктивність розумової праці, особливо, творчої, найвища в першій половині дня і знижується після обіду (Рис. 6).

Короткотривала пам'ять є зниженою ввечері, але досить високою вранці, інколи - на початку ночі. В довготривалій пам'яті краще відкладаються

події, що відбулися в другій половині дня.

Однак, на характер добових змін працездатності великий вплив мають індивідуальні особливості людей. Наприклад, у інтровертів добовий ритм перебудовується гірше, ніж у екстравертів.

У "сов" найбільша продуктивність праці (особливо, розумової) ввечері, в інші денні години продуктивність праці нижча. У "жайворонків" найвища продуктивність вранці, а ввечері знижується.

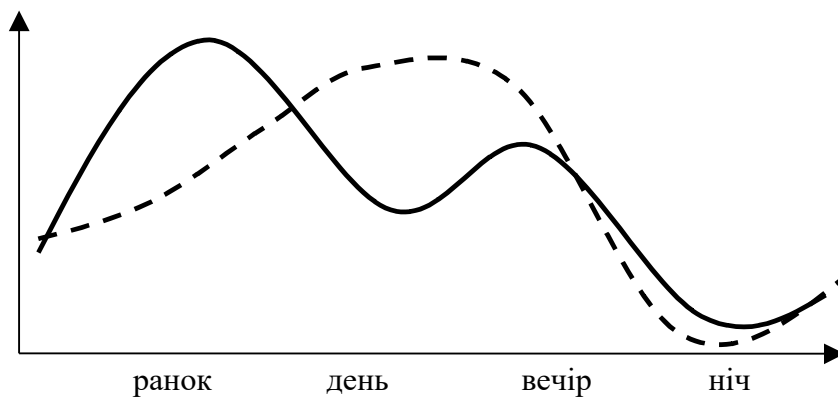


Рис. 6. Добові криві працездатності для фізичної та розумової праці у людини (суцільна крива – для розумової праці, пунктирна крива – для фізичної праці).

Добовий ритм працездатності також залежить від рівня мотивації. Було показано, що підвищення мотивації піднімає рівень працездатності в ті часи доби, коли він низький, і майже не впливає, коли працездатність висока. Тому амплітуда добових коливань стає меншою.

Таким чином, працездатність вночі є нижчою, ніж вдень. Вдень

працездатність також зазнає змін, причому характер цих змін залежить від роду діяльності, навантаження на пам'ять, прийому їжі, рівня мотивації, типу особистості людини та загальних обставин.

Взаємодія ритмів. Добові коливання різних функцій організму формують єдиний ансамбль, в якому прослідковується строго впорядкована послідовність в активації різних поведінкових, фізіологічних та метаболічних процесів. Функціонування людського організму протягом доби можна умовно поділити на 3 фази: 1) відновлення; 2) підготовка до активної діяльності; 3) активність.

Фаза відновлення охоплює першу половину сну. В цей час підвищується концентрація соматотропного гормону, пролактину, ТТГ, ЛГ, тобто, гормонів переважно анаболічного характеру. Одночасно зростає мітотична активність клітин. Переважають парасимпатичні впливи. За показниками ЕЕГ переважають стадії повільного сну. Ця частина сну відіграє важливу роль в структурно-функціональному відновленні мозку та в процесах довготривалого запам'ятовування інформації, накопиченої за попередній активний період. Припускають, що підвищений рівень соматотропного гормону в цей період активує синтез білків у мозку, потрібних для формування довготривалої пам'яті.

Фаза підготовки до активної діяльності охоплює другу половину сну і початок періоду активності. В цей час зростає частина парадоксальних стадій сну, які, як гадають, відіграють важливу роль в творчій переробці накопиченої інформації. Зростає секреція АКТГ і кортикостероїдів, які реципрокно пригнічують секрецію соматотропного гормону, ТТГ, ЛГ. Кортикостероїди знижують мітотичну активність клітин.

Фаза активності характеризується переважанням високочастотних

ритмів на ЕЕГ, зростанням нервової, локомоторної та вегетативної реактивності організму на зовнішні впливи. Зростає тонус симпатичної нервової системи, яка відіграє важливу роль в стимуляції роботи серцево-судинної системи, мобілізації енергетичних ресурсів, в трофічному забезпеченні м'язової діяльності. Катехоламіни також беруть участь у формуванні емоційних реакцій організму та в покращенні процесів навчання. Адреналін та норадреналін пригнічують мітотичну активність клітин.

Індивідуальні особливості добових ритмів людини. Вже деякий час людей на основі добових особливостей їхньої працездатності поділяють на "сов" та "жайворонків", а останнім часом виявлено, що існує ще й проміжний тип - "голуби". Виявилось, що ці групи людей відрізняються не лише рівнем працездатності, а й мають особливості в протіканні циркадних ритмів різних фізіологічних та психічних параметрів. Як правило, у "сов" ритми багатьох з цих параметрів ніби відстають на декілька годин порівняно з відповідними ритмами у "жайворонків".

Близько 20% населення складають "сови". У ранкові години їх психофізіологічні функції ще загальмовані. В більшості "сов" є три піки інтелектуальної активності. Перший пік (денна активність) спостерігається з 13.00 до 14.00 год., другий (вечірня активність) - з 18.00 до 20.00 год. і, нарешті, третій (нічна активність) - з 23.00 до 01.00 год. При цьому найбільш повноцінним є вечірній період. Фізична активність "сов" поступово наростає, починаючи з 14.00 год., і досягає свого піку о 19.00 год., після чого знижується біля 21.00 год.

Приблизно половину людей відносять до "голубів", або аритміків. Їхній циркадний ритм найбільш пристосований до звичайної зміни дня і ночі. Період їхньої найкращою розумової та фізичної активності відзначається з 10

до 18 годин. Вони краще адаптовані до зміни світла і темряви.

А останні 30% людей можна віднести до "жайворонків". У більшості «жайворонків» є тільки два піки інтелектуальної активності. Правда, на відміну від "сов", ці періоди є більш тривалими. Перший пік активності починається з 8-9 год. і закінчується до 12-13 год. Другий - більш короткий - пік інтелектуальної активності припадає на період з 16 до 18 год. Що стосується фізичної активності «жайворонків», то вона також має двофазний характер. Найбільш ефективно вони можуть виконувати фізичну роботу вранці з 7 до 12 год. і ввечері з 16 до 19 год.

Виділені також п'ять індивідуальних типів добових кривих для різних фізіологічних та психічних параметрів: 1) типова крива (максимальні значення вдень приблизно о 16-20 год., мінімальні - вночі приблизно о 2-4 год.); 2) сплюснена крива (схожа з типовою, але має малу амплітуду); 3) спадаючий тип кривої (зниження з 8 до 16 год. і далі зростання до 20-21 год.); 4) зростаючий тип кривої (характеризується зміщенням максимального рівня з 16 на 22-24 год.); 5) парадоксальна крива (вдень спостерігаються мінімальні значення, а вночі - максимальні) (Рис. 7).

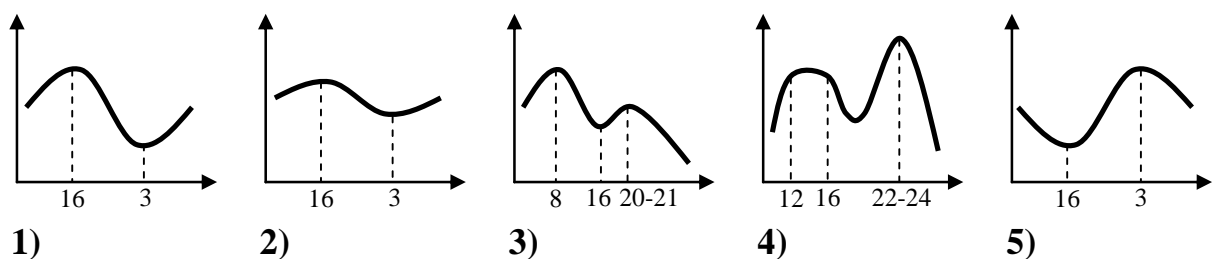


Рис. 7. Індивідуальні типи добових кривих для фізіологічних та психічних процесів у людини.

Припускають, що ці індивідуальні особливості пов'язані з особливостями роботи ЦНС. Наприклад, типова крива характерна для людей зі стандартним вираженням процесів гальмування і збудження з переважанням збудливих процесів над гальмуванням; сплюснена крива - для людей зі слабкістю процесів збудження; зміщення максимуму на більш пізній час - для людей з великою інертністю нервової системи.

Порушення добової ритміки людини

Десинхронози, їх профілактика та лікування

Порушення часової структури організму виникають при неузгодженості в упорядкованості структури його внутрішніх ритмів, причому причини цієї неузгодженості можуть бути різними - внутрішніми (наприклад, патологія систем або органів) і зовнішніми (вплив факторів навколишнього середовища). Порушення природного ходу біологічних ритмів, їхньої взаємної узгодженості називається **десинхронозом**. У загальній формі десинхроноз біологічної системи означає порушення часової координації ритмів. Розрізняють стан зовнішнього та внутрішнього десинхронозу. До першого призводить виникнення фазової неузгодженості між ритмами в організмі і періодичними змінами у зовнішньому середовищі, головним чином, датчиків часу. Другий є наслідком відсутності часової координації між ритмами всередині самої живої системи.

Клінічно десинхронози проявляються стомленням, розбитістю, зниженням працездатності, порушенням сну, порушенням діяльності травного тракту і т. п. При значних порушеннях добового стереотипу може

виникнути неврастенічний синдром.

Розрізняють такі десинхронози: фізіологічний, патологічний, гострий, хронічний, прихований, явний, зовнішній, внутрішній, внутрішньосистемний, міжсистемний та асинхроноз.

Фізіологічний десинхроноз означає напруження механізмів адаптації, зменшення її ємності, пошук біосистемою адекватної реакції на зміну умов, поступове зниження числа достовірних ритмів до 50 % (у нормі їх 60 - 75 %), головним чином, за рахунок циркадних ритмів, порушення їхньої синфазності з ритмами сполучених систем організму, збільшення або зменшення амплітуди. Тим не менше при цій формі десинхронозу відзначається якісна адаптація із нормальними значеннями мезорів ритмів і ознаки патології відсутні. Однак успішність адаптації досягається великими часовими і енергетичними затратами.

Самостійним типом фізіологічного десинхронозу є **сезонний фізіологічний десинхроноз**, який відображає періодично виникаючі у здоровому організмі порушення злагодженості добових ритмів, пов'язані з перехідними сезонами року (навесні і восени), коли відбувається зрушення акрофаз від літньої позиції до зимової і навпаки. Влітку і взимку фази добових ритмів припадають на час доби з різницею до декількох годин. Це пов'язано з різною швидкістю перебудови різних ритмів. Швидше перебудовують свою фазову структуру ритми серцевої, м'язової та інтелектуальної діяльності, а повільніше, наприклад, ритм температури тіла. Сезонний десинхроноз може служити фактором, що провокує загострення ряду прихованих патологічних процесів (станів).

Патологічний десинхроноз - стан незадовільної адаптації, який проявляється зменшенням числа достовірних ритмів нижче 50%, зміною

мезорів, різким зниженням амплітуди, асинхронністю ритмів аж до протифазності, що свідчить про зменшення ємності адаптаційних можливостей системи. У осіб з цією формою десинхронозу порушуються сон, апетит, підвищується стомлюваність, знижується працездатність, виникають головні болі. Патологічний десинхроноз є доклінічною формою порушення здоров'я. Особи, які страждають на нього, складають групу ризику для маніфестації прихованих патологічних процесів та їх переходу в явну клінічну патологію.

Гострий десинхроноз буває двох типів: явний і прихований. **Явний тип** розвивається після різкого зсуву фаз ритму сон-неспанья, наприклад, після трансмеридіонального перельоту, особливо, у спортсменів, бізнесменів, службовців "швидкої допомоги", в деяких службах системи МВС, на багатозмінному виробництві та ін.. Він проявляється в погіршенні якості сну, сонливості, млявості, дратівливості, втраті апетиту, зниженні спортивних показників, якості прийнятих рішень. Гострий десинхроноз може перейти в свій **прихований тип**. У цьому випадку більшість ритмів завершує перебудову відповідно до нового ритму активності і спокою, але більш інертні ритми її ще продовжують. Під час прихованого десинхронозу ефективна робота організму забезпечується надлишковим використанням функціональних резервів і суттєво збільшеними енергетичними витратами. Явний десинхроноз триває в середньому 10-15 днів, а прихований може тривати до півтора року.

Хронічний десинхроноз розвивається при частих повторних зсувах режиму роботи на виробництві зі змінною організацією праці, при роботі в цивільній авіації на трансмеридіональних лініях, тривалих зимівлях у Заполяр'ї, в умовах ізоляції від зовнішнього світу, у спортсменів у стані перетренованості. Він розвивається при тривалій дії шуму, вібрації,

перегріванні, переохолодженні, при стресі, довгій напруженій розумовій діяльності і т.д.. Хронічний десинхроноз супроводжує захворювання з ранніх стадій до появи клінічних симптомів. Його прояви виявляються у тривалих і стійких порушеннях сну, апетиту, шлунково-кишкових розладах, неадекватній поведінці, підвищеній дратівливості, неврозах.

Зовнішній десинхроноз проявляється в неузгодженості добових коливань основних фізіологічних функцій із зовнішніми циклічними процесами (цикл "день-ніч", ритм виробничої або навчальної діяльності та ін.).

Внутрішній десинхроноз являє собою зміну вихідної амплітуди, фазової та частотної структури ритмів у результаті внутрішніх причин.

Внутрішньосистемний десинхроноз виражається в неузгодженості ритмів окремих фізіологічних систем, наприклад, неузгодженості ритмів показників фаз згортання крові в системі гемостазу або в неузгодженості ритмів частоти серцевих скорочень і артеріального тиску в серцево-судинній системі.

Міжсистемний десинхроноз проявляється в неузгодженості ритмів у сполучених фізіологічних системах, наприклад, ритмів в серцево-судинній і дихальній системах; серцевої діяльності та температури тіла; ритмів фізіологічних і психічних функцій.

Асинхроноз - максимально виражений десинхроноз, що, як правило, супроводжується загибеллю організму.

Викладені вище дані свідчать, що всі форми десинхронозу по відношенню до ритмічної структури організму носять дерегуляторний характер. Ступінь дерегуляції найменший у разі фізіологічного десинхронозу,

а найбільшого вираження він знаходить при хронічному патологічному десинхронозі.

Одним з результатів хронопатофізіологічних досліджень порушень адаптації стало положення про патологічний десинхроноз як про типовий патологічний процес, форму дерегуляційної патології.

Патологічний десинхроноз - якісно новий стан організму, що перешкоджає розвитку успішної адаптації, коли ритми інтегральних параметрів фізіологічних функцій руйнуються або стають ригідними, "жорсткими", не чутливими до вимог середовища проживання та інтересів живої системи в цілому, коли порушуються часові кодові взаємини в біосистемах. Наступним етапом стане розвиток маніфестних, клінічних форм патології, що супроводжуватимуться своїми типовими хронодіагностичними критеріями, знання яких дозволяє розробити нові способи хронопрофілактики і хронотерапії патологічних процесів, що становлять основу хвороби. Це є однією з головних задач хронопатофізіології.

Десинхроноз може бути викликаний цілим рядом зовнішніх причин, як соціальних, так і природних.

До числа соціальних причин належать, наприклад, **біотропні фактори** антропогенного походження, такі як: токсичні речовини (наприклад, алкоголь); фізичні та інші впливи; сукупні соціальні стреси великих промислових міст, пов'язані з напруженою роботою або керуванням транспортом, великою кількістю інформації і т.д., вже згадувана тривала неузгодженість ритму сон-неспанья (наприклад, при змінній і нічній роботі); неузгодженість між добовим стереотипом організму і дискретним часом (при трансмеридіональних перельотах); десинхроноз, викликаний орбітальними

та міжпланетними космічними польотами.

До числа десинхронозів, викликаних природними зовнішніми чинниками відносяться, наприклад, десинхронози, пов'язані з екстремальними природними умовами; змінами ритмів діючих геліо-геофізичних датчиків часу, таких як цикли сонячної активності, добові та сезонні варіації погоди, зміни клімату; ритмами геомагнітного поля Землі, викликаними обертанням Сонця; аперіодичними змінами геліо-геофізичних факторів, що виникають при сонячних спалахах і геомагнітних бурях.

Десинхронози можуть бути викликані також змінами гормонального фону з фізіологічних причин, наприклад, при статевому дозріванні, вагітності, загасанні статевої функції, різних фазах менструального циклу. Крім того, десинхронози часто викликаються змінами ритму функціонування того чи іншого органа або системи при захворюванні. Практично при кожному захворюванні спостерігається десинхроноз. Ступінь десинхронозу при захворюванні корелює з тяжкістю хвороби та її стадією.

Дана систематизація причин виникнення десинхронозів умовна як завжди, коли мова йде про будь-яку багатофакторну систему. У реальності дія багатьох із перерахованих факторів може бути тісно переплетена, взаємозалежна, і один чинник може посилювати негативну дію іншого. Так, наприклад, на орбітальній станції космонавт перебуває в умовах, коли час "природної" доби складає всього приблизно 90 хвилин (час обльоту станцією земної кулі), і на нього постійно впливає такий сильний і незвичайний стрес-фактор, як невагомість.

Розглянемо більш докладно десинхронози, що викликані впливом різних зовнішніх соціальних та природних факторів, перелічених вище.

Вплив алкоголю. При тривалій дії таких соціальних біотропних факторів, як токсичні, фізичні та інші впливи, виникає стан хронічного десинхронозу і пошкодження структури добових ритмів організму. Це є одним з перших проявів у ланцюзі подій і призводить до розвитку патологічного стану. З цієї точки зору токсикологічні дослідження, проведені в різні фази циркадного ритму, можуть слугувати моделлю для вивчення десинхронозу. З іншого боку, десинхроноз, будучи неспецифічним функціональним станом, у багатьох випадках випереджає клінічні ознаки захворювання. Проведені різними авторами дослідження реакції організму здорових індивідуумів на етанол дозволили розширити уявлення про реакції організму на екстремальні впливи і про механізми адаптації до них.

Виявляється, наприклад, що в першу добу після прийому алкоголю відбувається порушення структури циркадних ритмів показників різних систем організму. Акрофази ряду ритмів після впливу алкоголю інвертовані, а за деякими показниками циркадна ритміка взагалі відсутня. Наприклад, згасають добові коливання інактивації тромбіну, глікогену, пірувату, загальних фосфоліпідів та ін.. Алкоголізація значно змінює величину амплітуди різних показників.

У хворих на алкоголізм тонує симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової систем, і отже, загальної функціональної активності організму знижений. Особливо чітко це зниження виявляється у другій половині добового циклу. Зниження загальної функціональної активності у хворих на алкоголізм підтверджується і зменшенням частоти серцевих скорочень в активний період добового циклу, особливо у вечірні години. У результаті відсутності типового для норми підвищення частоти серцевих скорочень у другій половині доби циркадний ритм скорочень серця у хворих на алкоголізм знівельований, середньодобовий

рівень частоти серцевих скорочень знижений. Систолічний і діастолічний тиск у хворих на алкоголізм підвищений протягом усього добового циклу. Таким чином, якщо одноразовий прийом алкоголю у здорової людини веде до зниження артеріального тиску, то у хворих на алкоголізм відзначається виражений гіпертензійний синдром.

Сукупні соціальні фактори великих промислових міст. Епідеміологічні дослідження показали, що урбанізація життя і стреси, що його супроводжують призводять до збільшення смертності від серцево-судинних захворювань, а час виникнення захворювання або його загострення залежать від фази циркадного ритму.

Останнім часом первинна артеріальна гіпертензія все частіше розглядається як результат процесу адаптації до стресових ситуацій. Як аргумент зазвичай наводять той факт, що поширеність гіпертонічної хвороби особливо велика в промислово розвинених країнах, де досить напружений ритм життя і досить високий рівень стресу. До категорій тривалих стресових ситуацій великих промислових міст відносяться робота операторів на виробництві та в аеропортах, змінна робота на конвеєрах, на міському транспорті, на швидкій допомозі, у сфері розваг і т.д.. Було встановлено, що багато осіб із недостатньо тривалим сном, які працюють у нічні зміни, схильні до гіпертонічної хвороби. Серед осіб, схильних до підвищення артеріального тиску в 1,7 рази частіше фігурували люди, які працюють у нічні зміни.

Добові коливання артеріального тиску в нормі характеризуються біфазною періодичністю з найбільшими значеннями вдень і виразним нічним зниженням під час сну. Добовий ритм артеріального тиску визначається психофізичним навантаженням і підпорядкований циклу сон-неспанья. У ранні ранкові години активується діяльність нейрогуморальних систем:

підвищується в крові концентрація кортизолу, адреналіну і норадреналіну, а також активність реніну. У нічний час активність симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової систем знижується, зменшується загальний периферійний судинний опір і хвилинний об'єм кровообігу. У популяції найбільше зниження артеріального тиску реєструється близько 3 години ночі, а поступове підвищення артеріального тиску відбувається о 5-6 годині ранку. Для нормального циркадного ритму артеріального тиску характерний ступінь його нічного зниження від 10 до 22 %. При порушенні циркадного ритму можна відзначити лише незначне зниження рівня артеріального тиску в нічний час або навіть його підвищення щодо денних показників.

Відмінною рисою хронодіагностики є успішне виявлення ранніх стадій десинхронозу, коли він ще має функціональний характер, і відсутні виражені патологічні симптоми. Десинхроноз виявляється безпосередньо пов'язаним з будь-яким різновидом стресу. З позицій біоритмологічного підходу можна прийти до висновку, що неспецифічною відповіддю на стрес є зміна міжфункціональної синхронізації, яка проявляє себе появою і посиленням безлічі різноманітних симптомів в залежності від конкретної ситуації. В даний час можна вважати доведеним зростання рівня кореляції (синхронізації) між параметрами різних систем при підвищенні будь-якого адаптаційного навантаження.

Довготривала неузгодженість ритму сон-неспанья. Еволюційно сформована циркадна система ритмів організму пов'язана з природним геофізичним циклом обертання Землі. Людина, експлуатуючи засоби виробництва, потрапляє в залежить від них, навіть якщо вона просто контролює їхню роботу (людина-оператор). Існує ряд професій, при яких робота може здійснюватися за змінним графіком або тільки в нічний час, що часто призводить до десинхронозу, а це, в свою чергу, веде до різних

захворювань, зокрема, до значних змін у діяльності вегетативної нервової системи. Можна виділити два типи реакцій вегетативної нервової системи на нічну працю. У першому випадку нічна робота протікає на зниженому рівні вегетативних функцій, відповідному цій нічній фазі циркадного ритму. У другому випадку відбувається інверсія циркадного ритму і рівень циркадних показників у нічний час близький до денних значень. В обох випадках виникає десинхроноз, що супроводжується дизфункцією вегетативної нервової системи.

Відзначають, що технократичний розвиток людського суспільства в останні десятиліття в значній мірі змінив спосіб життя і, особливо, часову регуляцію організму. Руйнування психофізіологічної ієрархії ритмів призводить до виникнення синдрому неадаптованості при змінній роботі, якому піддаються не тільки змінні працівники, а й менеджери, політики, підприємці та ін.. Провідними симптомами неадаптованості при змінній роботі є хронічні порушення сну і хронічна втома в денний час.

Цікаве явище було зафіксовано при вивченні можливості адаптації людини до доби тривалістю 23,5 години після одноразового 9-годинного зсуву фаз ритму сон-неспанья за годинниковою стрілкою. Обстежувані лягли спати о 8 годині 30 хвилин після безсонної ночі, встали о 16 годині, і з цього моменту перейшли до 23,5-годинного добового розпорядку, тобто в наступний раз лягли спати о 8 годині, а встали о 15 годині 30 хвилин. У режимі укороченої доби фаза встановленого ритму сну і бадьорості щодня зсувалася вздовж 24-годинної шкали на 30 хвилин проти годинникової стрілки. При цьому, як показали результати аналізу отриманого матеріалу, мінімум добового ритму частоти пульсу мігрує слідом за фазою ритму сон-неспанья не рівномірно, а хвилеподібно, переміщуючись то за годинниковою

стрілкою, то проти неї.

Особливий інтерес представляє дослідження циркадної організації основних функціональних систем у осіб, що мають полярний стаж 5 і більше років роботи в експедиційно-вахтових режимах. Встановлені зміни у швидкості відновлення циркадних біоритмів у осіб різних вікових груп, що істотно для визначення вікових лімітів та прогнозування рівня здоров'я при експедиційно-вахтовій формі праці.

Дослідження в області біоритмології показують, що при відборі кандидатів для змінної та нічної роботи необхідно враховувати біоритмологічний статус організму. Застосування біоритмологічного підходу до дослідження фізіологічних ефектів змінної роботи є виключно плідним. Графік роботи рекомендується складати так, щоб людина або довгостроково працювала в одну й ту ж зміну, або зміни повинні чергуватися часто, щоб уникнути звикання до них. Хронофізіологічна картина в осіб після 2-х вечірніх змін демонструє, що організація змінної праці за графіком з частою ротацією змін не формує біоритмологічної картини десинхронозу у вигляді "відбитку" зміни, і такий графік доцільно віднести до розряду найбільш фізіологічних.

Неузгодженість між добовим стереотипом організму і дискретним часом. Вивчення десинхронозів, пов'язаних з далекими переміщеннями, стало актуальною медико-біологічною проблемою лише в сучасну епоху, коли з'явилася можливість за лічені години перетнути кілька часових поясів або пролетіти з тропіків за Полярне коло.

Так виник новий прикладний напрямок хронобіології, а саме - **біоритмологія переміщень людини**, завданням якої є всебічне дослідження хронобіологічних аспектів сучасних міграцій і короткочасних переїздів, а також розробка практичних рекомендацій щодо прогнозу і профілактики

супутніх їм десинхронозів.

Важливо відзначити, що швидкість перебудови циркадних ритмів після різкого зсуву фази часу залежить від багатьох зовнішніх і внутрішніх причин. Велике значення має напрям зрушення: швидкість перебудови циркадних ритмів неоднакова після перельоту на захід ("слідом за сонцем") і перельоту на схід ("назустріч сонцю"). Ефект асиметрії обумовлений відмінністю періоду ендогенного вільнобіжного ритму людини від 24 год.. Експерименти показали, що ендогенний вільнобіжний період у більшості людей дещо перевершує 24 год.; а тому люди швидше адаптуються до фазової затримки часу (перебудова займає менше часу при перельоті в західному напрямі). Так, ресинхронізація циркадних ритмів після перельоту на захід йде з середньою швидкістю 92 хвилини на добу, а після перельоту на схід - 57 хвилин на добу.

Порівняно недалеко по відстані перельоти можуть не супроводжуватися відчуттям дискомфорту і суб'єктивними скаргами, однак при медичному обстеженні виявляються явища прихованого десинхронозу. Так, наприклад, вимірювання температури тіла свідчить, що перетинання всього лише 0,5-годинного пояса за добу вже призводить до порушення хроноструктури циркадного ритму температури тіла, яка відновлюється пізніше інших показників.

Непоганим прикладом впливу геофізичних і соціальних датчиків часу на циркадну систему людини може служити часовий зсув, який здійснюється 2 рази на рік при переході на літній або зимовий дискретний час, що еквівалентно перельоту в сусідній часовий пояс. Десинхроноз, як правило, не виникає, однак зміна дискретного часу призводить до помітних порушень циркадної ритміки.

Відновлення будь-яких фізіологічних і біохімічних показників відбувається поступово, однак, темпи цього відновлення також неоднакові, і можливо тривале збереження внутрішньої нестійкості або тимчасової десинхронізації циркадних ритмів організму. Згідно з результатами експериментів і післяпольотних обстежень, порівняно легко відновлюється режим сну і бадьорості, ЕЕГ-показники і прості психомоторні реакції. Процес перебудови більш складних психофізіологічних функцій може зайняти досить тривалий час. Ще пізніше відновлюється діяльність серцево-судинної, дихальної, травної та видільної систем. Найбільш "інертними" вважаються показники терморегуляції, внутрішньоклітинні процеси, основний, гормональний і сольовий обмін.

Після трансмеридіонального перельоту часто змінюються середньодобові величини фізіологічних і біохімічних показників, що пояснюється не тільки перебудовою біоритмів, але й кліматичними особливостями регіонів в ході адаптації до них.

Десинхронізація циркадних коливань фізіологічних функцій після трансмеридіонального перельоту неминуча, ступінь її негативного впливу на організм людини залежить від індивідуальних особливостей біоритмів і може бути змінена правильним підбором режиму життєдіяльності у колишній і новій часовій зоні. Дана форма десинхронозу представляє найбільшу небезпеку для льотчиків, зайнятих на трансмеридіональних перельотах, коли десинхроноз набуває хронічної форми з тривалими і стійкими порушеннями циклу сон-неспанья.

Десинхроноз під час орбітальних космічних польотів. Космос є прекрасним полігоном для досліджень багатьох технічних і наукових проблем, у тому числі, для біологічних та медичних наук. Саме космічні

польоти вперше дали можливість досить детально вивчити явище десинхронозу, що доставляє космонавтам ряд неприємностей психологічного та соматичного плану.

Показано, що зсув фази ритму сон-неспання під час космічних польотів неминуче призводить до розвитку десинхронозу - хворобливого стану, обумовленого різкою неузгодженістю циркадних ритмів життєвих функцій одна з одною. Однак, це не єдина причина виникнення десинхронозу. Протягом польоту проявляється значний вплив такого джерела десинхронозу як невагомість. Відбувається кумуляція ефектів, яка значно підвищує можливість переходу десинхронізації ритму сон-неспання на більш високий рівень десинхронозу.

Фундаментальні дослідження переконливо показали, що процес пристосування організму людини до доби різної тривалості (16-, 23-, 23,5-, 25-, 48-годинної) практично завжди супроводжується десинхронозом різного ступеня тяжкості.

Дані, отримані в цих дослідженнях, після їх ретельного аналізу дозволили прийти до висновку про високу стійкість 24-годинного ритму сон-неспання і про значні труднощі, що виникають при перебудові цього ритму на ритми іншої тривалості добового періоду, у ряді випадків навіть досить близьких до 24-годинних. Людський організм важко піддається впливу штучного циклу коротше або довше 24 годин. І чим складніший організм, тим важче відбувається процес адаптації до нового режиму.

Очевидно, що в космічних кораблях, розрахованих на наддалекі тривалі міжпланетні польоти, необхідно створювати автономні системи, що імітують повністю або частково ритмічні коливання Земного середовища існування. Протягом доби і року на космічному кораблі повинні змінюватися

освітленість, температура, тиск, магнітне поле та інші зовнішні датчики часу в ритмі, характерному для земних умов. Це потрібно для нормального функціонування екіпажів і запобігання розвитку патологій, пов'язаних з десинхронозом через відсутність цих впливів.

У той же час, не можна не враховувати, що на людину на Землі діють і аперіодичні чинники зовнішнього середовища, наприклад, спорадичні зміни геофізичних факторів, роль яких у розвитку десинхронозів виявляється також важливою. Ці фактори можуть впливати і на екіпажі міжпланетних космічних станцій, причому в умовах існування інших стресових впливів їх роль істотно зростає.

Десинхроноз, пов'язаний з екстремальними природними умовами.

Екстремальні умови, наприклад, високогір'я, безпосередньо впливають на організм і пред'являють до нього особливі вимоги. В основі адаптивних реакцій серця у високогірних умовах лежать кількісні і якісні зміни функціонуючих і резервних структур тканини міокарда, а також перебудова резервних систем.

Необхідно зауважити однак, що при гірській гіпоксії на організм діють не тільки знижений парціальний тиск кисню у повітрі, але і ряд інших факторів, таких як знижена вологість і температура повітря, підвищена ультрафіолетова радіація, негативна іонізація повітря, присутність у ньому аерозолів рослинного походження. Сукупність цих факторів разом з гіпоксією викликає зміну спряженості процесів окиснення і фосфорилування, підвищує роль гліколізу в енергообміні, призводить до збільшення енерговитрат організму, трансформації ліпідного обміну із зменшенням вмісту в крові ліпопротеїдів низької щільності і збільшенням ліпопротеїдів високої щільності, знижує холестеринемію і т.д..

У результаті дії зазначених факторів в організмі розвивається десинхроноз і багатоетапна адаптація до гірської гіпоксії, що проходить три фази: *аварійна мобілізація адаптивних реакцій* (перші 2-3 тижні перебування в горах, причому тривалість цієї фази визначається індивідуальною реактивністю організму), коли підвищується рівень функціональної активності різних систем, а також енерговитрати організму; *перехідну фазу* і *стабільну фазу*, коли функціональна активність серцево-судинної системи наближається до рівнинного рівня.

Тренування адаптації до гіпоксії значно підвищує резервні можливості організму, будучи ефективним засобом посилення його загальної резистентності та профілактики стресів, призводить до поліпшення біоенергетики організму в цілому і транспорту кисню в тканинах.

Десинхроноз, пов'язаний з аперіодичними змінами геліо-геомагнітних факторів. Геомагнітні бурі можна вважати "збоєм" у перебігу регулярних ритмів геліогеофізичних факторів сонячної активності. Вони виникають при зростанні сонячної активності, викликаній раптовими спалахами на Сонці. На Землю потрапляють високошвидкісні потоки сонячного вітру або хмари плазми, викинуті сонячним спалахом або активною областю.

У ряді медичних і біологічних досліджень були знайдені кореляції відповідних показників з подібними спорадичними проявами сонячної активності.

З самого початку досліджень ефектів електромагнітних полів на біологічні організми в узагальненому вигляді висловлювалося припущення, що біологічна реакція повинна відбуватися за типом адаптаційної стрес-реакції. Однак тільки останнім часом загальні припущення і гіпотези були

інтегровані в концепцію про геліогеомагнітні ритми як зовнішні синхронізатори біологічних систем.

Завдяки цій концепції можна зрозуміти, що геомагнітні бурі впливають на живі організми через десинхронізацію внутрішніх ендогенних ритмів аперіодичними змінами зовнішнього водія ритму. Подібна десинхронізація є одним із проявів загального адаптаційного синдрому, оскільки у живих організмів є єдина і однотипна реакція на будь-які дії зовнішніх факторів - адаптаційний стрес. Реакція організмів на "збої ритмів" датчика часу особливо інтенсивна і може бути необоротною, коли є патологія адаптаційної системи (захворювання), або адаптаційна система перенапружена внаслідок впливу іншого стресового чинника.

Одним із переконливих підтверджень цієї концепції є результати, які свідчать про те, що збурення геомагнітного поля і частота виникнення різноманітних ускладнень при патології серцево-судинної системи мають достовірний зв'язок.

Терапія десинхронозів. Виходячи з передумови, що ці захворювання пов'язані з порушеннями ритмів, для їх успішної терапії основним завданням стає відновлення нормальних ритмів в організмі. Були проведені дослідження тварин із порушеними циркадними ритмами. За допомогою зовнішніх часових показників здійснювали спроби оптимізувати синхронізацію внутрішніх циркадних ритмів, наприклад, шляхом диференційованого за часом призначення лікарських препаратів, фазового проведення інфузій, використання світла високої інтенсивності, зменшення тривалості сну і зміни ритміки поведінки. З цієї точки зору суворий поділ часу доби і природна регуляція ритму сон-неспанья є методами терапії, спрямованої на упорядкування часової структури.

Основну роль у даному випадку відіграє застосування світла як домінуючого природного часового показника, що впливає на фазові характеристики і частоту добових перемикачів в організмі. У пацієнтів з депресіями часто використовуються високі дози світла, причому не тільки вранці, коли в нормі спостерігається максимум вегетативної чутливості до світла. З приводу інтенсивності світлового потоку немає єдиної думки, оцінки коливаються в діапазоні 2000-10000 люксів.

У пацієнтів з вираженими порушеннями ритму сон-неспанья рекомендується проводити нову синхронізацію шляхом пробуджень і світлової стимуляції не різко, а поступово, зміщуючи фазу не більше ніж на 1-2 години на добу.

Дослідження на незрячих, які страждали вираженим безсонням внаслідок зсуву фаз добових ритмів, показали, що 3 тижні регулярного використання вранці комплексу "заміщувальних часових показників" (точний підйом, холодний душ, великий сніданок, 20 хвилин на велоергометрі) призвели до вираженого поліпшення синхронізації циркадних ритмів. Протягом наступних 4 тижнів ця синхронізація зберігалася і співпадала з поліпшенням суб'єктивної якості сну.

Особливу актуальність у наш час набуває питання, чи можна за допомогою гормональної регуляції превентивно або терапевтично впливати на ритм сон-неспанья? Позитивний ефект короткочасного і впорядкованого за часом застосування мелатоніну використовується для відновлення синхронізації при перельотах в інші часові зони, а також у разі нічних змін. Але в будь-якому випадку гормон має прийматися безпосередньо перед бажаним часом основного сну.

Нормалізація режиму харчування. Прийом їжі має припадати завжди

на одні й ті ж години. Краще за все 4-кратний прийом їжі, але не варто харчуватися рідше 3 разів на день. Не можна пропускати сніданок. Показано, що у людей, які не снідають, підвищена стомлюваність, знижена працездатність, підвищений рівень цукру і холестерину в крові. 2000 калорій, прийняті під час сніданку, сприяють схудненню, а ті ж 2000 калорій на вечерю призводять до збільшення ваги.

Часто для схуднення рекомендують не приймати їжу після 18 години. З біоритмологічної точки зору це не зовсім виправдано. Секреторна діяльність шлунка в першій половині ночі ще досить висока, тому травні ферменти треба забезпечити відповідним субстратом для їхньої роботи. Крім того, порожній шлунок є сигналом для активації харчового центру, а значить, і кори головного мозку. Ось чому так важко буває заснути на голодний шлунок. З точки зору хронобіології, останній прийом їжі має бути приблизно за 1,5 години до сну.

Нормалізація ритму сон-неспанья. Важливо встановити необхідну тривалість і якість сну, постійний час засинання і пробудження. За відповідними тестами можна визначити для себе оптимальні індивідуальні параметри і суворо їх дотримуватися навіть у вихідні дні. Показано, що люди, які "відсипаються" по вихідних днях, вводять себе в стан десинхронозу на наступні 2-3 дні.

Введення в схему життєдіяльності додаткових датчиків часу. Це може бути дзвінок будильника, або таймера, за яким необхідно виконати якісь певні дії: зайнятися гімнастикою, піти на прогулянку, зробити щось по дому і т.д.. Важливо, щоб сигнал подавався завжди в один і той же час, і після нього виконувались одні й ті ж дії.

Світлолікування. Цей порівняно новий метод корекції психоемоційного

стану був вперше використаний при лікуванні зимової депресії, коли була з'ясована її залежність від тривалості світлого часу доби.

Один з методів світлолікування - освітлення яскравим штучним світлом в певні години доби в кабінеті світлолікування або вдома, з використанням спеціального пристрою для світлотерапії (сила світла повинна бути не менше 2500 люксів; режим світлолікування повинен бути підібраний лікарем-хронотерапевтом).

Показана корисність збільшення часу перебування поза приміщенням, на сонячному світлі для корекції десинхронозів.

Хронотерапія та хронофармакологія

Бурхливий розвиток хронобіологічних досліджень поставив питання про необхідність впровадження досягнень цієї науки в клінічну практику. У зв'язку з цим виникло таке поняття як **хрономедицина**, що включає в себе ряд розділів практичної медицини, які базуються на положеннях, доведених хронобіологією. Розглянемо коротко такі розділи як хронотерапія та хронофармакологія.

Хронотерапія (chronos - час + therapeia - лікування) - проведення терапевтичних заходів у відповідності з ритмом фізіологічних функцій організму та їхньою часовою чутливістю до лікувальних впливів. Хронотерапія один із найважливіших розділів хрономедицини, основним завданням якої є оптимізація лікування з урахуванням часового чинника.

Хронофармакологія вивчає періодичні зміни активності лікарських речовин в залежності від часу їхнього введення та вплив лікарських речовин на біологічні ритми. Її засновником є російський професор

Р.М. Заславська.

В даний час хронотерапевтичні заходи отримують все більш широке застосування, причому ефект від них істотно вищий у порівнянні з таким при використанні звичайних традиційних схем лікування.

Як правило в акрофазі найбільша чутливість і реактивність до стимулюючих лікарських засобів, а в міні-фазі - чутливість найменша до стимулюючих і найбільша до пригнічувальних засобів.

Виходячи з методичних прийомів підбору оптимального часу для лікувального впливу, можна виділити два підходи - групову та індивідуальну хронотерапії. При груповій хронотерапії для певного контингенту хворих вибирають час введення ліків, коли (з огляду на особливості біоритмів при даному захворюванні) проявляється найбільший ефект. Така терапія з успіхом застосовується при лікуванні кортикостероїдами, а також при прийомі фізіотерапевтичних процедур. Однак існують патологічні стани, при яких зміна структури біоритмів відбувається по-різному у різних осіб. У цьому випадку проводять індивідуальну хронотерапію, тобто підбирають схему введення ліків для кожного хворого. Саме при використанні індивідуальних схем хронотерапії вдалося отримати хороший ефект у лікуванні вегето-судинних розладів, бронхіальної астми, хронічної ішемічної хвороби серця, гіпертонії, бронхітів і ін..

На глибоке переконання adeptів хронотерапії, біологічні ритми необхідно враховувати при призначенні будь-якого лікування, в тому числі і медикаментозного. Ліків, про які відомо, в який час доби підвищується їхня ефективність і зменшується побічна дія, поки що небагато. Тим не менш, вони є. І все частіше, дотримуючись принципу індивідуальної, ефективної і безпечної терапії конкретного хворого, лікарі замість традиційної схеми

лікування "три рази на день по одній пігулці" використовують хронотерапевтичний підхід.

В хронофармакології інтенсивно розвиваються наступні напрямки досліджень: хронофармакокінетика, хроноефективність, хронотолерантність.

Хронофармакокінетика вивчає ритмічні зміни фармакокінетичних показників: максимальної концентрації ліків у плазмі та формених елементах крові, часу, необхідного для її досягнення, часу, протягом якого відбувається повне зникнення ліків з крові.

Хроноефективність - ритмічна зміна показників ефективності дії лікарських засобів.

Хронотолерантність - ритмічна зміна стійкості організму до впливу різних доз лікарської речовини, починаючи з мінімально ефективною до летальною.

Фармакокінетика лікарських препаратів складається з параметрів їхнього транспорту, метаболізму і екскреції. Хоча відомості про такі біоритми для більшості ліків неповні, проте і на підставі вже наявних даних можливо будувати хронотерапевтичні схеми. Згідно з результатами досліджень на людях, прийом деяких лікарських засобів вранці супроводжується більш швидким і повним всмоктуванням в шлунково-кишковому тракті в порівнянні з вечірніми і нічними годинами. Це положення цілком справедливе для ліпофільних речовин, таких, як амітриптилін, діазепам, пропранолол, нітросорбід.

Вирішальний внесок у хронокінетику здійснюють процеси біотрансформації. Показано, що швидкість метаболізму лікарських речовин знаходиться в прямому зв'язку з рівнем неспання, тобто під час активної фази

поведінкового ритму вона значно вища, ніж у фазу спокою. Це пов'язано, головним чином, з підвищенням активності мікросомальних ферментів печінки, зокрема, цитохрому Р-450 під час активного неспання. Проте така закономірність встановлена далеко не для всіх лікарських препаратів. Однією з причин може бути наявність в окремих мікросомальних ферментів двох або декількох піків протягом доби, а також вікові та статеві відмінності їхньої добової ритміки. Ця обставина ускладнює пошук прямих корелятивних зв'язків між ефектом дії ліків і швидкістю їхнього метаболізму в певний період добового циклу. Очевидно, що для кожного препарату дане питання має вирішуватися окремо.

Характер екскреції ліків - найважливіший компонент фармакокінетики препаратів. Темпи виведення медикаментів з організму помітно варіюють протягом доби і пов'язані з багатьма показниками діяльності нирок. У цілому у людей функція нирок посилюється в активний період доби, отже, і лікарські препарати, застосовані вранці або в першій половині дня повинні швидше виводитися з організму. Це положення підтверджується в експериментах з введенням щурам нейролептика галоперидолу. Його накопичення в мозку і плазмі крові, а також специфічний ефект (каталепсія) найбільш виражені вдень (фаза спокою в поведінковому ритмі щурів).

Екскреція речовин зі слабкими кислими і лужними властивостями залежить від циркадних коливань рН сечі (під час сну сеча має більш кислу реакцію, ніж під час неспання). Виведення ліків з лужними властивостями різко посилюється при кислій реакції сечі, і навпаки. Це показано на прикладі фенаміну, який, маючи лужну реакцію, виділяється в основному вночі при низькому рН сечі. Саліцилати та сульфаніламідни мають кислу реакцію і максимум їх виділення припадає на денний час доби.

Сьогодні арсенал хронотерапії включає наступні методи: 1) метод «нав'язування» ритму, 2) імітаційний, 3) превентивний, 4) метод непомітного впливу.

Метод «нав'язування» ритму, принцип якого базується на блокуванні патологічного ритму і нав'язуванні нормального, ліг в основу пульс-терапії - введення через певні інтервали часу великих доз глюкокортикоїдів і цитостатиків. Застосовують цей метод при лікуванні різних імунopatологічних станів.

Імітаційний метод базується на встановлених закономірностях змін концентрацій речовини в крові і тканинах у відповідності з характерним для здорової людини біоритмом.

Метод імітації був розроблений спеціально для кортикостероїдної терапії, оскільки встановлено, що тільки при призначенні кортикостероїдів у відповідності з їхнім природним добовим ритмом секреції зміни функції кори наднирників мінімальні. Якщо прийом глюкокортикоїдів не співпадає з їхньою акрофазою (верхня фаза виділення), яка припадає на 6-10 годину ранку, з'являються побічні дії: посилення катаболізму, зменшення маси тіла і наднирників, різке порушення добових ритмів діяльності кори наднирників.

У дітей з інфекційними, алергічними і автоімунними захворюваннями в залежності від тяжкості запального процесу глюкокортикоїди застосовують в ранковий і передобідній час. При дисфункції кори наднирників (зменшенні секреції кортизолу на тлі нормального виділення мінералокортикоїдів) призначаються трикратні прийоми гормонів - о 7, 10 і 13 годині. Така схема зазвичай застосовується при ревматизмі і при дифузних захворюваннях сполучної тканини.

Для інсулінотерапії цукрового діабету профіль постачання лікарських засобів в кров повинен бути максимально приближеним до профілю ендогенного інсуліну (тобто перед вживанням їжі).

Превентивний метод - введення лікарського препарату з такого розрахунку, щоб його кількість в органі або плазмі крові досягла максимуму в момент акрофази процесу, що корегується.

Так, при онкології доцільно приймати більшу частину добової дози о 20 годині, коли спостерігається максимальна активність пухлинних клітин, а другу, меншу частину в другій половині дня після 14 години. Такий режим дозволяє зменшити смертність пацієнтів в 2-4 рази.

Терапія превентивного удару чудово зарекомендувала себе при лікуванні ревматоїдного артриту. Зазвичай хворі на ревматоїдний артрит найбільший біль відчувають зранку. Приймаючи нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) ввечері, після вечері, забезпечується два позитивні аспекти: по-перше, при завчасному прийомі НПЗП ефективність їхньої дії зростає; по-друге, в нічний час послаблюється побічний вплив НПЗП – подразнення шлунку, головний біль, тривожність. У людей з остеоартритом біль посилюється вночі. При лікуванні остеоартриту призначають НПЗП або стероїди (ібупрофен) після вечері.

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки характеризується посиленням секреції і кислотності шлункового соку, особливо ввечері і вночі. Превентивний метод лікування цього захворювання передбачає використання антацидних (обволікаючих) і антисекреторних препаратів - М-холінолітиків, блокаторів H₂-рецепторів. Препарати призначають на ніч, близько 19-20 години вечора, оскільки ближче до ночі не тільки зростає продукція ацетилхоліну і гістаміну (які викликають гіперсекрецію), але і

досягає максимуму чутливість М-холінорецепторів і H₂-рецепторів.

Що стосується антигістамінових препаратів, то при їх призначенні хронотерапевти виходять з того, що ввечері гістамін синтезується за участю гістидиндекарбоксилази, а вранці він за допомогою гістамінази руйнується. При цьому пік активності гістаміну припадає на вечірні та нічні години, а його вміст у крові досягає максимуму між 21 і 24 годинами. Іншими словами, в період зниження рівня глюкокортикоїдів чутливість організму до гістаміну підвищується, а в період збільшення мінералокортикоїдів - зменшується. Отже, антигістамінні препарати необхідно призначати в другій половині дня та ввечері. Точніше кажучи, о 15-16 або о 19-21 годині.

Імовірність виникнення нападу бронхіальної астми значно зростає вночі, коли різко знижується продукція кортизолу, в крові зменшується вміст адреналіну, оптимізується дихання; пік нападів відзначається близько 4 години. Запобігти нападам задухи, як показує практика, допомагають бронхорозширювальні засоби, прийняті заздалегідь, ще до того як вразливість дихальних шляхів через збіг декількох циркадних ритмів стане максимальною. Краще всього для цієї мети підходять препарати пролонгованої дії (наприклад, теопек або еуфілонг), прийняті раннім вечором. Через 12 годин, якраз перед світанком, їхня дія досягне максимуму.

Щодо часу прийому інгаляційних стероїдів єдиної думки немає. За одними даними, оптимальний бронхолітичний ефект дає вечірній прийом інгаляційних глюкокортикоїдів, зокрема будесоніду. За іншими даними, істотне поліпшення роботи легенів у нічні години забезпечує прийом стероїдних ліків о 8 годині ранку.

Дуже часто не дають належного ефекту препарати заліза, які застосовуються при залізодефіцитній анемії у дітей. І все тому, що ліки

призначаються без урахування добових ритмів. Справа в тому, що при залізодефіцитній анемії мінімальна кількість еритроцитів і ретикулоцитів реєструється о 18 годині, а максимальна - о 6 годині. У цей же час у хворих дітей відзначається найвищий рівень гемоглобіну і сироваткового заліза. Вночі ці показники знижуються до мінімуму. Крім того, в ранкові години мала біосинтетична активність еритроїдних клітин кісткового мозку, через що залізо практично не утилізується і його вміст у сироватці крові суттєво збільшується. Найкраще залізо всмоктується і засвоюється у вечірні години, коли його концентрація в сироватці крові знижується приблизно на третину. Саме тому, як вважають хронотерапевти, залізо, яке адсорбується в першій половині дня, не утилізується, а викликає побічні ефекти. З цієї причини препарати заліза повинні призначатися тільки в другій половині дня, а м'ясо, з якого залізо прекрасно засвоюється - вдень.

При **методі непомітного впливу** введення препарату в період міні-фази сприяє тому, що ліки та орган в найменшій мірі діють один на одного. Тому відповідно до цього принципу нефротоксичні та гепатотоксичні препарати краще вживати ввечері, щоб зменшити їхній негативний вплив на відповідний орган.

Знайшли практичне застосування і хронотерапевтичні ефекти фуросеміду. При серцевій недостатності прийом фуросеміду о 10 годині ранку має, головним чином, діуретичний ефект. О 13 і 17 годині його ефект переважно натрійуретичний. Ці особливості фуросеміду з успіхом використовуються для корекції водно-електролітних порушень при різних патологічних станах у дітей. Те, що добовий ритм сечоутворення має властивість змінюватися при патології, було з'ясовано ще на початку минулого століття. Трохи пізніше виявилось, що вдень переважає виділення води, електролітів і продуктів азотистого обміну, а вночі - екскреція

кислот, аміаку і водневих іонів. І при цьому вночі об'єм виділюваної сечі зменшується незалежно від кількості випитої води. Надалі, при більш ретельному вивченні добового ритму виділення білка, сечовини, креатиніну, амінокислот, альдостерону, водневих іонів, кислот, електролітів і відносної щільності сечі здорових дітей в умовах стандартного режиму дієти, виявилось, що максимум екскреції іонів натрію припадає на 22 годину, іонів калію - на 1:30, антидіуретичного гормону - на 12:30. Причому ритми екскреції іонів натрію і об'єму сечі знаходяться в протифазі з ритмами альдостерону і активності реніну плазми. Пік виділення іонів натрію з сечею збігається за часом з піком секреції кортизолу. Всі ці ритмічні зміни дослідники пояснили часовими відмінностями механізмів функціонування проксимального і дистального відділів нефронів. Кілька років по тому при вивченні механізмів формування добової періодичності діяльності нирок та водно-сольового обміну вдалося виявити, що збіг піків швидкості клубочкової фільтрації і завантаження нефронів іонами натрію і хлору пов'язаний з двома чинниками - синхронністю і малими амплітудами коливань рівня електролітів у крові. Дуже істотні порушення біоритмів життєво важливих функцій відзначаються у всіх хворих на хронічну ниркову недостатність, незалежно від того пов'язана вона з гломерулонефритом, пієлонефритом або нирково-кам'яною хворобою.

Як показують численні експериментальні роботи з онкології, чутливість пухлинних клітин до цитостатиків, змінюючись протягом доби, досягає максимуму в період їхнього мітотичного циклу. Нормальні ж клітини в цей період найменш чутливі до антибластичних препаратів. А оскільки стійкість організму до дії цитостатиків пов'язана з ензиматичною активністю лізосом і мікросом печінки, що регулюється глюкокортикоїдами, то максимальна резистентність організму до токсичної дії хіміопрепаратів припадає саме на

час максимального збільшення вмісту кортизолу в плазмі крові. Ці експериментальні дані знайшли підтвердження і в умовах клініки. Яскравий приклад - хронотерапія дитячих лейкозів. Призначення дітям, які страждають на лейкоз, цитостатиків і антиметаболітів (6-меркаптопурина, метотрексату, циклофосфану, вінкристину, рубоміціну) у другій половині дня (в 14-19 год.) викликає більш швидке зменшення вмісту бластних клітин і прискорює настання ремісії. Природно, найкращий ефект забезпечує індивідуальний вибір часу прийому препаратів.

Вище йшлося про більшу ефективність дії цитостатиків при призначенні їх під час підвищеної проліферативної активності пухлинних клітин, коли вони найбільш чутливі до препаратів цієї групи. Проте, однією з проблем хіміотерапії пухлин є її висока токсичність, пов'язана з тим, що цитостатики пригнічують і проліферацію нормальних клітин організму, а також призводять до пошкодження клітин органів, які метаболізують і виводять з організму ксенобіотики. Так, до типових ускладнень цитостатичної терапії відносяться пригнічення кровотворення й імунітету, пошкодження функції печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, шкіри. Часто ускладнення хіміотерапії виявляються більш небезпечними для життя, ніж сам пухлинний процес. Знизити токсичність цитостатиків можна, застосовуючи хронотерапевтичні схеми, коли основна доза препарату вводиться під час найбільшої резистентності організму. Схеми, що враховують хронотоксичність і хроночутливість, застосовуються при комбінованому використанні деяких цитостатиків.

Отже, хрономедицина, що виникла на основі хронобіологічних досліджень, є найважливішим напрямком медико-біологічної науки та має велике значення для практичної охорони здоров'я. Вона успішно розвивається і викликає інтерес у все більш широкого кола лікарів. Є всі

підстави стверджувати, що подальший прогрес хрономедицини призведе до значно більш ефективних способів лікування та попередження захворювань людини. Слід зазначити, що для оптимізації лікування хворих важливий облік не тільки циркадного ритму, а й інших - місячного, сезонного, річного, які на сьогоднішній день майже не беруть до уваги. Поза сумнівом, хронотерапія, заснована на ідеях біоритмології, підлягає подальшій розробці та впровадженню в лікувальну практику в якості одного з найважливіших інструментів підвищення ефективності лікування хворих.

УЛЬТРАДІАННІ РИТМИ

Внутрішньоклітинні ультрадіанні ритми

Ультрадіанними називаються ритми з періодом від кількох секунд до кількох годин. Сюди, перш за все, відносяться внутрішньоклітинні ритми багатьох внутрішньоклітинних процесів.

Ультрадіанні внутрішньоклітинні ритми відкриті більше тридцяти років тому, а саме в 1961 році. Ці ритми властиві багатьом внутрішньоклітинним процесам: синтезу білка, секреції, аксоплазматичному току, активності ферментів, концентрації АТФ та інших аденілатів, включенню цАМФ, поліамінів, диханню клітин, рН цитоплазми і лізосом, зміні білкової маси клітин. Вони також знайдені у бактерій, одноклітинних, в клітинах різних хребетних і безхребетних, а також у клітинах рослин.

Ультрадіанні ритми виявлені в бластомерах морського їжака і в диференційованих клітинах хребетних (нервових і залозистих). Ці ритми найбільш ретельно вивчив японський дослідник І. Мано саме на ембріонах морського їжака. Ним було встановлено, що в клітинах ембріона морського їжака з моменту запліднення і початку ділення спостерігається ритм з періодом біля 40 хвилин, який проявляється в коливанні швидкості синтезу білка, активності протеолітичних ферментів, проникненні плазмолемі. Найбільш дивним було те, що після деструкції клітин, коли компоненти не мали взаємозв'язку, все одно ці показники зберігали 40-хвилинний ритм.

Виявлення ритму в окремій клітині дозволяє вважати її елементарним осцилятором, а популяцію клітин - сукупністю осциляторів. Виявлено взаємодію клітин у формуванні сумарного популяційного ритму.

Властивостями **навкологодинних** ритмів є: значна нерегулярність (варіабельність періодів); детермінованість; стійкість до зовнішніх впливів і здатність до адаптивної відповіді на дію подразника.

Особливість даних ритмів - значна їхня нерегулярність. Наприклад, 60-хвилинний період коливань білкової маси клітини змінюється на 30-, а потім на 80-хвилинний.

Навкологодинні періоди варіюють від 20 хвилин до 2-3 годин. Нерегулярність обумовлена як різною швидкістю синтезу різних білків, що синтезуються в кожний момент часу, так і особливими функціонально обумовленими прискореннями чи сповільненнями синтезу і секреції всіх білків у багатьох клітинах всього організму протягом 1-2 годин. При довготривалих станах в клітинах може йти відбір оптимальних циклів, що відповідають потрібній інтенсивності синтезу білка, чи його секреції. В таких випадках можна говорити про адаптивність навкологодинних ритмів. Основа добору оптимальної частоти - природна нерегулярність.

Будучи несинфазними із зовнішніми періодами, навкологодинні ритми виявляють стабільність. При суттєвих неспецифічних впливах на клітини, таких як зміна температури середовища, коливання зберігаються і набір періодів мало змінюється.

Цим ритмам властиве явище "температурної компенсації". Наприклад, при зміні температури морської води з 16° С до 8 С середній рівень синтезу білка в ізольованих зябрах мідії був сильно знижений, але набір періодів коливань синтезу від 20 до 60-70 хвилин зберігався.

Ритми синтезу виявлені в клітинах *in vivo* і *in vitro*, що являється показником внутрішньоклітинної регуляції ритмів. Саме виявлення ритму в

клітинах культури свідчить про самосинхронізацію клітин, їхні зв'язки одна з одною і їхні взаємні впливи на кінетику синтезу білка. Навкологодні ритми виявлені у бактерій, амеб, морського їжака, в різних клітинах ссавців.

При дослідженні проб постмітохондріального гомогенату печінки щура, що містив АТФ, ГТФ, креатинфосфат, креатинкіназу і суміш амінокислот, були виявлені коливання швидкості синтезу білка, котрі принципово не відрізнялись від спостережених у клітинах (50-хвилинні, замість 40-хвилинних).

У клітинах іде зміна інтенсивності, або продуктивності синтезу білка в короткі проміжки часу. Можливість таких змін у вмісті клітинних білків витікає з сучасних даних про час зборки білкової молекули і кінетики накопичення білків у клітині. При швидкому накопиченні, порядку 1-3 пг за хвилину, в багатьох клітинах можна очікувати зміни ваги з розмахом 20-30 % від середнього рівня. Однак концентраційні коливання можливі лише при несинфазності синтезу і секреції білків.

Розглянемо деякі приклади навкологодних ритмів білка. Виявлено, що в гангліозних клітинах сітківки ока мишей спостерігалися зміни кінетики білкової маси з повним періодом 40 хвилин після настання світла. При цьому заміна світла довготривалою темрявою, призвела до того, що у клітинах ритм практично згладжувався. Але, що цікаво, якщо на такі клітини впливали світловим чинником, то ритм відновлювався і клітини запам'ятовували нову реакцію, тому при подальшому впливі світла відновлювали ритм. Коливання синтезу білка виявляється і після 12-годинного перебування мишей в темряві.

В літературі є дані, що слинні залози щурів реагують на годування зменшенням, а потім збільшенням маси секреторних клітин. Було проведено дослід, в якому після 24 годинного голодування, щурів годували з 3-

годинними проміжками протягом 2 діб вдень і вночі. Час годування був біля 5 хвилин, після чого 2-3 хвилини давали молоко і воду. Таким чином досягали синхронізації клітин. Результатом стало виявлення коливань сухої маси ацинарних клітин. Середній період коливань (біля 60 хвилин) був коротший за частоту зовнішньої стимуляції (через кожні 3 години). В несинхронізованих популяціях тварин ритм не спостерігався. Загальні дані показали, що період складав від 40 до 80 хвилин, без підкріплення він зберігався 12 годин.

З'ясовано, що ритм синтезу білка і сухої маси клітин характерний лише для зрілої залози і може бути виявлений на гістологічних зрізах цієї залози без зовнішніх синхронізуючих впливів. А синхронізація харчових циклів різних особин призводить до усереднення ритму в популяції тварин.

Дані літератури свідчать, що в печінці виявлені ритми синтезу білка з періодом 30-60 хвилин. Ці показники спостерігалися в несинхронізованих тканинах однієї тварини. В результаті досліджень у моношарі клітин печінки виявлено коливання секреції білків. До того ж показана синфазність змін кількості білків і їх виведення. Встановлено, що коливання секреції були навкологодинні, але повільніші ніж коливання швидкості синтезу білка. Тому припустили, що період виділення білків у середовище включає два періоди зміни швидкості синтезу білка.

Виявлені навкологодинні ритми синтезу білка в клітинах ембріона морського їжака. Спостерігався синтез і при блокуванні надходження амінокислот із навколишнього середовища за рахунок ендогенного пула в клітинах. Також виявлено, що білки мають періодичність розпаду, тобто висока активність протеаз мала також певний ритм. Навкологодинні ритми виявлені і для коливань концентрації рибосомального білка, що підкреслює

роль трансляційного апарата в ритмі синтезу білка.

На основі досліджень ритмів у клітинах ембріона морського їжака було зроблено такі висновки. По-перше: сумарний ритм синтезу білка складається з ритмів синтезу різних білків, не завжди синфазних, тобто регульованих по-різному. По-друге: регуляція здійснюється на цитоплазматично-трансляційному рівні. По-третє: метаболічні ритми не обумовлені повторенням подій мітотичного циклу, а навпаки, ритм перших дроблень обумовлений синхронізацією наявних метаболічних процесів.

Ще одним прикладом ультрадіанних внутрішньоклітинних коливань є ритми активності і концентрації ферментів та гормонів. Так в культурі *Bacillus subtilis* спостерігали циклічні з періодами 50-70 хвилин зміни інтенсивності синтезу й активності орнітинтранскарбамілази. Коливання зберігалися і після блокування синтезу ДНК фтордезоксисуридином. Подібні ультрадіанні ритми синтезу й активності відмічали і для цукрози та лужної фосфатази. Три-чотири періоди протягом трьох годин спостерігали у зміні швидкості синтезу β -галактозидази у *E. coli*. Було встановлено, що цей ритм контролюється зворотними зв'язками в ланцюзі перетворень субстрату.

Наступним прикладом ультрадіанних внутрішньоклітинних ритмів можуть бути зміни рН. Давно відомі впливи рН на всі внутрішньоклітинні процеси, включаючи і синтез білка, оскільки багато ферментів працюють в певних межах зміни рН. Навіть встановлено, що саме зміна внутрішньоклітинного рН приводить до підсилення чи послаблення синтезу білка і функцій клітини. В цитоплазмі клітин китайського хом'ячка був виявлений навкологодінний ритм змін рН, подібне виявлялося і в гепатоцитах (ритм з амплітудою змін рН 6,6-7,3), і в фібробластах (рН 6,4-7,7).

Виявлення ритму рН свідчить про не випадковий характер змін

концентрації поліамінів, активаторів синтезу білка. Відомо, що оптимум активності орнітиндекарбоксилази - ключового ферменту біосинтезу поліамінів - близький до рН 7,2-7,4, таке значення рН виникає ненадовго через регулярні проміжки часу. Помітили, що максимум синтезу білка відстрочується від моменту активації цього ферменту на 15-20 хвилин. Ці ж закономірності виявлені і в глюконеогенезі та синтезі сечовини.

Крім того було встановлено, що злоякісні клітини поводять себе так само, як і нормальні. Наприклад, у клітинах асцитної карциноми Ерліха (АКЕ), що розвивається в черевній порожнині мишей і в гемацитобластах людини при гострому лейкозі, були виявлені всі ті ж навкологодинні коливання розмірів і сухої ваги клітин і ядер, міцності і проникності плазматичної мембрани, що і в здорових клітинах.

Синхронізація життєдіяльності клітин

Як було зазначено раніше, навкологодинні ритми виявлені в одній клітині, тому сумарний ритм може виникати лише при синхронізації індивідуальних клітинних коливань. При дослідженні кінетики синтезу в денервованій печінці, було встановлено, що ритми спостерігаються і в таких умовах, тобто нервова регуляція не могла бути синхронізатором коливань. Тож можна припустити, що синхронізаторами можуть бути якісь фактори, які виділяють самі клітини.

Ритм в клітинах *in vitro* служить маркером синхронізації коливань в культурі, тобто в популяції певних клітин. В культурі немає пейсмейкера ритму. Тому, мабуть, міжклітинні взаємодії ведуть до синхронізації ритмів окремих клітин. Короткочасне охолодження ізольованих гепатоцитів призводило до зміщення фази коливань синтезу білка приблизно на половину періоду. В культурі, отриманій при об'єднанні таких клітин з

вихідними клітинами з тієї ж суспензії гепатоцитів (протилежащих за фазою ритму синтезу), був виявлений ритм, а не пряма, яка була б при простому підсумуванні коливань. Отже клітини синхронізували одна одну. Бродський та співробітники спостерігали в моношарі гепатоцитів *in vitro* з контактними клітинами чи в культурі, де між клітинами були проміжки, самосинхронізацію навкологодинних коливань інтенсивності синтезу білка. Вони припустили, що ритм передається через культуральне середовище. Але в культурі із сильно відокремленими клітинами такий ритм не спостерігався. Проте при додаванні клітин із моношару чи середовища від них ритм відновлювався. Було запропоновано ідею про виділення клітинами деяких синхронізуючих факторів, їх накопичення в середовищі і засвоєння іншими клітинами.

Одними з кандидатів на синхронізацію ритму синтезу білка є гангліозиди. Це гліколіпіди, що в основному концентруються в клітинній мембрані, але достатньо їх і в цитоплазмі клітини. Відомо, що гангліозиди разом із фрагментами клітинної мембрани мають здатність до відділення від поверхні клітини в міжклітинне середовище і можуть вбудовуватися в мембрани інших клітин. В мембранах вони можуть функціонувати як рецептори багатьох природних лігандів, впливаючи на активність протеїнкіназ, і як результат - на фосфорилування білків та аденілатциклази, тобто на концентрацію цАМФ і Ca^{2+} в клітинах. Імовірно такі зміни здатні синхронізувати певну клітинну функцію, в тому числі й інтенсивність синтезу білка. Показано, що синхронізація ритму відбувається після додавання до культури клітин гангліозидів.

В кондиційованому середовищі спостерігається накопичення гліколіпідів як результат самосинхронізації. А при зниженні їх експериментально, шляхом введення антитіл до одного з гангліозидів, знижується амплітуда коливань. Гангліозиди дійсно впливають на

синхронізацію навкологодинних коливань інтенсивності синтезу білка, проте їхня роль в міжклітинних регуляціях менш доведена. Скоріше за все гангліозиди є лише ініціаторами синхронізації. Потрібно враховувати, що навіть слабкі впливи на клітинний метаболізм, які захоплюють більшість клітин певної популяції, можуть синхронізувати ритм, вирівнюючи фазу коливань в різних клітинах.

Показано, що ритмічна структура біологічних систем формується в результаті адаптивних взаємодій з навколишнім середовищем. Фундаментальною властивістю нелінійних систем є можливість виникнення стійких нелінійних коливань. Якщо до автоколивальної системи прикласти періодичну дію, то буде мати місце явище захоплення частоти. Нелінійне захоплення може слугувати основним регулятором синхронізації автоколивальних процесів в живих системах.

Крім головного резонансу, резонансні явища в нелінійних системах можуть настати і якщо зовнішня частота є кратною внутрішній частоті. Дані про ритми добре вписуються в схему ультрагармонійного захоплення, якщо період зовнішніх сил є кратним періоду біологічного ритму.

Електромагнітне поле зовнішнього середовища може бути одним з видів передатчиків синхронізації інформаційних сигналів, який діє на внутрішнє середовище біосистем (на воду). Для стійкого функціонування, необхідно, щоб біосистеми відтворювали таку дію в широкому діапазоні частот і великому інтервалі змін амплітуд.

Коливальна поведінка окремих клітин, що взаємодіють через єдине середовище, і сумарні властивості всієї популяції таких клітин можуть сильно відрізнятись. Індивідуально-клітинні і популяційно-клітинні ритми співпадають лише у випадку синхронізації коливань субстратів і продуктів у

середовищі і в клітинах. В інших асинхронних режимах клітини коливаються з таким же періодом, але фази окремих коливань розподілені рівномірно по періоду і в популяції коливання взагалі не помітні. Третій режим - часткова синхронізація, в цьому випадку сумарний ритм не повністю співпадає з індивідуальним ритмом клітин.

Таким чином, багато навкологодінних коливань є ендогенними, в їхній основі лежить коливання фундаментальних метаболічних процесів. Можливо, сенс таких коливань - пошук оптимального режиму роботи клітин. Американський вчений Е. Гудвін розглядає клітину в якості первісного генератора ритмів на підставі яких виникають більш складні ритми на рівні тканин, органів, організму.

Ультрадiанні ритми фізіологічних процесів

До ультрадiанних ритмів також відноситься багато ритмів фізіологічних функцій [наприклад, електроенцефалограма (ЕЕГ), ритм вдих-видих, серцеві ритми (ЕКГ) і т.п.]. Так, наприклад, з періодом 90-100 хв. зазнає змін електрична активність кори великих півкуль мозку. Ці ритми детально описані в підручниках з фізіології та біохімії, де можна детально з ними ознайомитися.

Крім згаданих раніше ультрадiанних ритмів клітини, існують також подібні ритми на рівні цілісного організму. Відомі органні навкологодінні ритми: інтегральні ритми дихання, частоти серцевих скорочень, температури тіла, активності мозку, концентрації гормонів у крові, активності травної системи, ритм синтезу і виведення слини, секреції ферментів підшлункової залози і жовчі.

Так, у плазмі крові тварин і людини виявлені навкологодинні ритми зміни концентрації білкових гормонів: пролактину, гормону росту, ЛГ, ТТГ, АКТГ, ФСГ. У щурів протягом доби в плазмі крові виявляли 7-8 періодів різкого збільшення концентрації гормонів. Ритми зберігалися й за умов постійного освітлення. Деструкція медіобазальної частки гіпоталамуса згладжувала ритми гормонів, а введення соматостатину зменшувало амплітуду. Проте ритм спостерігався, а періодичність не відрізнялась від контролю. Для ТТГ відзначався ритм біля 80 хвилин, при цьому виявлявся і добовий ритм, який складався з більш частих періодів (2-3 години). Для ЛГ було виявлено 10-11 періодів (75 хвилин) протягом доби. Із даних досліджень ритмів гормонів був зроблений важливий висновок, що в живих організмів має місце клітинна, а не тканинна організація білкових ритмів. При цьому ритм притаманний кожній окремій клітині, а не обумовлений активацією синтезу білка в більшій чи меншій групі клітин.

Навкологодинні ритми виявляються і в роботі травної системи, де вони служать механізмом організації і регуляції евакуаторної діяльності. Серед цих ритмів одним із найбільш стабільних є 90-хвилинний цикл голодної періодичної діяльності травного тракту. Він має найбільш упорядковану організацію і синхронізацію власних компонентів. У людини ці ритми складаються з 20-хвилинних періодів рухової активності шлунка і тонкої кишки, до яких приурочені секреторна активність печінки, підшлункової та кишкової залоз і 70-хвилинні періоди відносного спокою.

При дослідженні інтенсивності кровопостачання наднирників були виявлені три фазових стани. Перша фаза стабільного кровопостачання, друга - фаза функціональної гіперемії і третя - функціональна гіпоемія. Інтервал між цими фазами становив 29,5 хв. Кожній фазі кровонаповнення відповідала фаза функціональної активності кори наднирників: фазі нормоемії

відповідає фаза накопичення ліпідів в кірковій речовині, фазі функціональної гіперемії - фаза, що супроводжується зникненням ліпідів, які були використані на синтез кортикостероїдів, фазі гіпоемії - фаза, при якій зупиняється синтез кортикостероїдів. Ці фази в корі наднирників білих щурів повторюються кожні 29,5 хв.

Отже, протягом фази накопичення ліпідів вміст ліпідних включень, об'єм кортикальних ендокриноцитів і щільність розташування мітохондріальних крист збільшується, йде новоутворення мітохондрій, ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшується.

Під час другої фази маса наднирників, товщина їх кори, кровонаповнення, активність аденозинтрифосфатази в капілярній стінці та ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшуються, вміст ліпідів, розміри кортикальних ендокриноцитів і щільність розташування мітохондріальних крист зменшуються.

У фазу спокою маса наднирників, товщина їхньої кори, її кровонаповнення, активність аденозинтрифосфатази в стінці капілярів зменшуються. Ці морфофункціональні зміни свідчать про те, що один раз протягом 0,5 години в корі наднирників спостерігаються морфологічні ознаки підвищеної функціональної активності.

ІНФРАДІАННІ РИТМИ

До *інфрадіанних* відносяться ритми з періодом більше доби (як правило, від 28 год.) до кількох діб, і навіть, до кількох десятків діб. Наприклад, різні фізіологічні процеси, рухова активність, самопочуття можуть мати кількадевні коливання, пов'язані з періодичними змінами магнітного поля та іншими коливаннями геліогеофізичних параметрів.

До таких ритмів ряд хронобіологів відносять і оваріально-менструальний цикл.

Існує також концепція про існування у людини трьох ритмів. Дану теорію створили австрійський психолог Герман Свобода, німецький лікар Вільгельм Флісс і австрійський інженер Альфред Тельчер в кінці XIX і на початку XX століття. Згідно даної теорії людині притаманні особливі ритми: 23-добовий (фізичний), 28-добовий (емоційний) і 33-добовий (інтелектуальний).

Коротка суть цієї концепції:

1). Всі три ритми виникають одночасно в момент народження, або ж у момент самого зачаття - утворення зиготи.

2). Всі три ритми мають синусоїдальну форму, що не змінюється протягом усього життя людини, і, отже, незмінну частоту, тобто тривалість періоду.

3). Позитивна частина кожної синусоїди (напівхвиля, розташована вище так званої нульової лінії, горизонталі, проведеної по середині між максимумами і мінімумами) відповідає періодам підйому фізичної,

емоційної та розумової активності, а негативна її частина (напівхвиля, розташована нижче зазначеної горизонталі) характеризується періодом занепаду, зниження цих видів активності.

Проте ця концепція є неоднозначною. Більшість інфрадiанних ритмiв є маловивченими.

МІСЯЧНІ ПРИПЛИВНО-ВІДПЛИВНІ РИТМИ

Геофізичні основи виникнення припливів та відпливів

Згідно закону всесвітнього тяжіння сила, з якою два тіла притягуються одне до одного прямо пропорційна добутку їхніх мас та обернено

пропорційна квадрату відстані між ними: $F = G \frac{m_1 \cdot m_2}{R^2}$, де: m_1 і m_2 – маси взаємодіючих сил, R – відстань між ними, G – гравітаційна стала (коефіцієнт пропорційності G у цій формулі називається гравітаційною сталою і становить

$$G = 6,67 \cdot 10^{-11} \frac{\text{Н} \cdot \text{м}^2}{\text{кг}^2}.$$

Сила тяжіння Місяця у центрі Землі (точка Ц) (Рис. 8А) становить:

$$F_{\text{Ц}} = G \frac{m_3 \cdot m_{\text{М}}}{R^2},$$
 де R - відстань від Землі до Місяця, m_3 - маса Землі, $m_{\text{М}}$ - маса Місяця.

Сила тяжіння Місяця у точках А і Д (Рис. 8А) поверхні Землі становить:

$$F_{\text{А}} = G \frac{m_3 \cdot m_{\text{М}}}{(R-r)^2}$$

$$F_{\text{Д}} = G \frac{m_3 \cdot m_{\text{М}}}{(R+r)^2}$$

де: R - відстань від Землі до Місяця (а точніше, відстань від центра Землі до центра Місяця);

r - радіус Землі.

Сила Місячного тяжіння в точці А поверхні Землі відрізняється від сили

Місячного тяжіння в центрі Землі (точка Ц) на:

$$F_{A(\text{рез.})} = F_A - F_{Ц} = G \frac{m_3 \cdot m_M}{(R-r)^2} - G \frac{m_3 \cdot m_M}{R^2}$$

Оскільки, як видно з формули, $F_A > F_{Ц}$, то $F_{A(\text{рез.})}$ буде спрямована в бік Місяця, тобто ця результуюча сила буде послаблювати силу Земного тяжіння. Отже, в цьому місці Землі (тобто, в точці А) буде приплив.

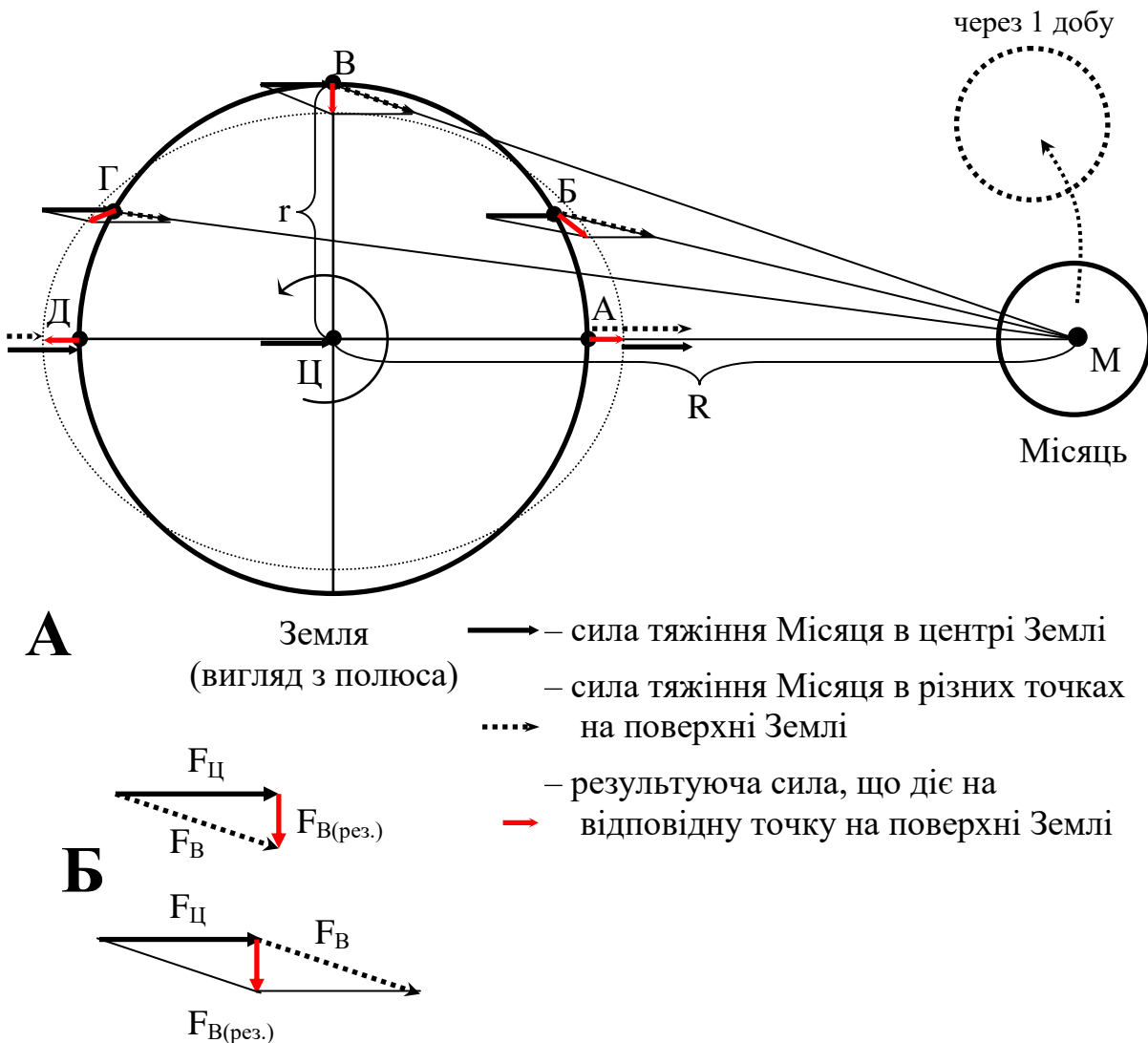


Рис. 8. Схема виникнення припливів та відпливів.

Аналогічно в точці Д (Рис. 8А) сила місячного тяжіння відрізняється від сили місячного тяжіння в центрі Землі на:

$$F_{Д(рез.)} = F_{Д} - F_{Ц} = G \frac{m_3 \cdot m_M}{(R+r)^2} - G \frac{m_3 \cdot m_M}{R^2}$$

Оскільки $F_{Д} < F_{Ц}$, то результуюча сила $F_{Д(рез.)}$ в точці Д буде спрямована від Місяця, тобто, від поверхні Землі, отже, й тут ця сила буде послаблювати силу Земного тяжіння, і тут (тобто, в точці Д) буде також приплив.

В точці В (Рис. 8А) сила тяжіння Місяця становить:

$$F_B = G \frac{m_3 \cdot m_M}{(\sqrt{R^2 + r^2})^2} = G \frac{m_3 \cdot m_M}{R^2 + r^2}$$

(Відстань від центра Місяця до точки В на поверхні Землі є гіпотенузою прямокутного трикутника ВЦМ і тому згідно з теоремою Піфагора становить:

$$BM = \sqrt{CM^2 + BC^2} = \sqrt{R^2 + r^2} \quad (\text{Рис. 8Б}).$$

Сили F_B і $F_{Ц}$ майже рівні, оскільки радіус Землі (r) набагато менший за відстань від Землі до Місяця (R) ($r = 7,1$ тис. км; $R = 384, 4$ тис. км).

Тепер, щоб визначити $F_{B(рез.)}$ від вектора F_B слід відняти вектор $F_{Ц}$ (за правилами додавання векторів) (Рис. 8Б).

Отже, результуюча сила $F_{B(рез.)}$ в точці В спрямована в бік центра Землі, тобто, посилює силу Земного тяжіння. Тому в цьому місці Землі (тобто, в точці В) буде відплив.

Аналогічним чином, за правилами складання векторів, результуюча сила в точці Б буде спрямована під кутом до поверхні Землі в бік припливу до

точки А, а результуюча сила в точці Г - в бік припливу до точки Д (Рис. 8А).

Таким чином, за один оберт Землі навколо своєї осі (тобто, за одну добу), якби Місяць не рухався навколо Землі, спостерігалось би два припливи і два відливи. Але оскільки за добу Місяць також переміщується, то від сходу Місяця до наступного сходу Місяця проходить 24 год. 52 хв. Саме за такий період відбувається два припливи (один – коли Місяць в зеніті і другий, коли Місяць з протилежного боку) і два відпливи.

Якби поверхня Землі була повністю вкрита водою, то в кожній точці Землі через кожні 12 год. 26 хв. спостерігався б приплив, причому його амплітуда була б max на екваторі і min на полюсах (і однаковою на всіх точках однієї широти). Насправді ж на характер припливів і відпливів впливає характер берегової лінії, рельєф дна, тертя води об дно (веде до запізнення припливу), морські течії. Тому характер припливів і відпливів є різним у різних точках Землі. Амплітуда припливу, коли Місяць в зеніті і амплітуда припливу, коли Місяць з протилежного боку можуть бути різними, навіть може спостерігатись тільки один з припливів. Наприклад, у замкнутих морях (Середземне, Чорне) припливи малі, всього декілька см, у відкритому океані - близько 1 м, а біля узбережжя океанів можуть досягати 12 м і більше.

По два приливи-відпливи (так звані напівдобові припливи) бувають на узбережжях Атлантичного океану і в деяких районах Індійського океану. Їх період приблизно 12,4 год., амплітуда приблизно однакова, по одному припливу-відливу (так звані добові припливи) буває в Південно-Східній Азії, Новій Гвінеї, в Мексиканській затоці. Змішані припливи (коли припливів-відпливів два, але вони явно нерівні за амплітудою) бувають на більшій частині узбережжя Тихого океану, в Карибському морі, в Аравійському морі, біля берегів Австралії.

Але на характер припливів-відпливів впливає не лише Місяць, а й Сонце. Порівняємо силу Місячного тяжіння і силу Сонячного тяжіння (m_3 - маса Землі, m_M - маса Місяця, m_C - маса Сонця, $R_{(M-3)}$ - відстань від Місяця до Землі, $R_{(C-3)}$ - відстань від Сонця до Землі):

$$F_M = G \frac{m_3 \cdot m_M}{R_{(M-3)}^2}$$

$$F_C = G \frac{m_3 \cdot m_C}{R_{(C-3)}^2}$$

$$\frac{F_M}{F_C} \approx 2,2$$

Тобто припливи і відпливи, обумовлені Сонцем приблизно в 2,2 рази менші, ніж припливи і відпливи, обумовлені Місяцем. На практиці це веде до того, що самостійних сонячних припливів і відпливів не спостерігається, а Сонце лише видозмінює характер Місячних припливів і відпливів.

Коли Місяць знаходиться на одній лінії з Сонцем і Землею [тобто, Місяць або між Сонцем і Землею (положення 1 на Рис. 9) (в цей час спостерігається новий Місяць, або Місяць за Землею, але на одній лінії з Сонцем (положення 5 на Рис. 9) (в цей час спостерігається повний Місяць)], то сили Місячного і Сонячного тяжіння спрямовані в один бік, і тому підсилюють одна одну (Рис. 9). В цей час спостерігається найбільший приплив.

Коли ж Місяць і Сонце розташовані так, як у положенні 3 або 7 (в цей час спостерігається відповідно перша чверть, або остання третя чверть Місяця), то ці сили діють протилежно (тобто, має спостерігатись Місячний приплив і Сонячний відплив), і в результаті Місячний приплив мінімальний (Рис. 9).

Період обертання Місяця навколо Землі становить $27\frac{1}{2}$ доби

(сидеричний період). Але за цей час Земля встигає пройти деяку відстань навколо Сонця. Тому, щоб опинитись в однаковій фазі, Місяць повинен наздогнати ще й цю відстань. А тому період між однаковими фазами Місяця становить 29,5 доби (синодичний період). За цей період буде спостерігатись два максимальних і два мінімальних припливи (інтервал від максимуму до максимуму, або від мінімуму до мінімуму становить $^{29,5}/2=14,7$ доби).

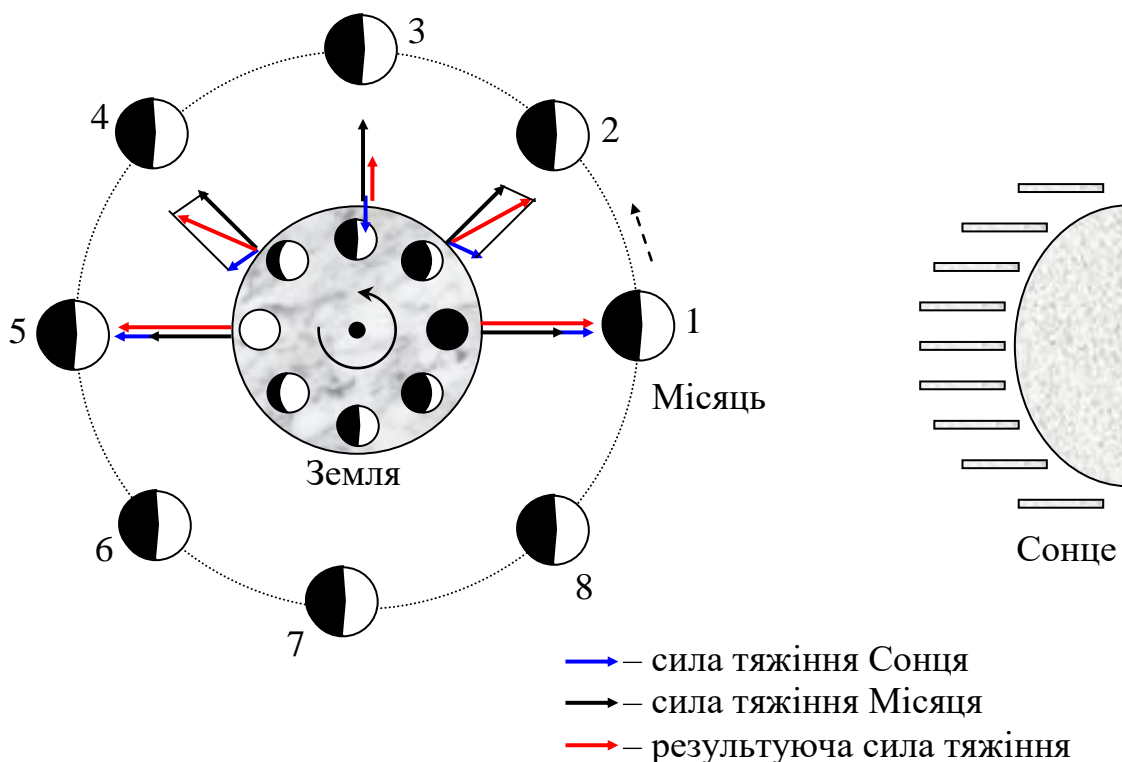


Рис. 9. Вплив Сонця на Місячні припливи і відпливи.

Таким чином, як правило, через 6 год. 13 хв. ($^{24\text{год.}52\text{хв.}}/4$) після відпливу настає приплив, ще через 6 год. 13 хв. - новий відплив, ще через 6 год.13 хв. - новий приплив і т. д. Амплітуда цих припливів протягом 7,38 доби ($^{29,5\text{доби}}/4$) зростає, потім протягом наступних 7,38 доби спадає, далі протягом наступних 7,38 доби знову зростає і т. д. (Рис. 10).



Рис. 10. Динаміка припливів і відпливів.

Місячно-добові припливно-відпливні (циркатідальні) ритми

Отже, в літоральній зоні один або два рази протягом Місячної доби (Місячна доба триває 24 год. 52 хв.) відбуваються припливи й відпливи. При цьому змінюються різноманітні фактори зовнішнього середовища: сам характер середовища (водне чи повітряно-суходольне), тиск (+0,1 атм на кожний 1м водяного стовпа), температура (різна в різних шарах води – поверхневих і глибоких, різна у воді і повітрі), інтенсивність світла та його спектральний склад, солоність, вологість, турбулентність води при припливах.

Тому в живих організмах, що мешкають в літоральній зоні або поблизу неї, цілий ряд поведінкових реакцій приурочений до ритму припливів та відпливів: локомоторна активність, харчова, міграції (наприклад, у камбали, креветки, піщаного краба), зміни пігментації (наприклад, у ваблячого краба), розмноження. Період таких ритмів становить приблизно 12,4 год., або 24,8 год. Під час відпливів мешканці припливно-відпливної зони закривають свої

черепашки (молюски), будиночки (вусоногі раки, деякі багатощетинкові черви), закопуються в пісок.

Для цього у живих організмів перш за все повинна була змінитися проникність оболонок і мембран клітин, через які здійснюється обмін з навколишнім водним середовищем. Це було для них життєво важливо. Важливо для того, щоб не сталося зневоднення білково-колоїдного вмісту клітин за час до настання нового припливу. Під час відпливу різко змінюються умови сонячної інсоляції, температура і газовий режим середовища. І тільки вода, що приходить з припливної хвилею, знову "оживляє" мешканців літоральної зони і дає їм можливість нормально функціонувати.

Таким чином, серед різних способів адаптації організмів до середовища, припливно-відпливний механізм регуляції клітинної проникності був одним з основних для тих видів, які жили в літоральній зоні і потім вийшли на сушу. Цей механізм був ключовим для збереження тимчасового анабіозу за рахунок різкого зниження метаболізму, а також збереження води і трофічних речовин всередині живого організму.

Відомо, що тварини припливної зони за своїми адаптаційно-поведінковими реакціями пристосовані або до водного середовища під час припливу, або до наземного існування під час відпливу, тобто в обох випадках їхня поведінка має бути синхронізованою в часі з припливом або відпливом. При цьому у різних тварин зв'язок з припливами простежується для різних властивостей або процесів: рухливості, розмноження, забарвлення, міграції, тощо.

Ступінь ендогенності циркатідальних ритмів менший, ніж у добових ритмів. Можливо, що в частини видів цей ритм виникає лише як пряма

реакція на зміну відповідних факторів під час припливу чи відпливу (тобто, ритм у них повністю екзогенний) (наприклад, витягування щупалець в актинії *Actinia equina*, фільтруюча активність у *Mytilus edulis* та *Mytilus californica*). Однак ці факти можуть свідчити про велику пластичність циркатідальних ритмів, а не про їхню екзогенність, оскільки картина припливів-відпливів дуже мінлива. Якщо ж циркатідальні ритми є все ж таки ендогенними, то не відомо, який період їхнього осцилятора: 12,4 год. чи 24,8 год. Більш переконливим є припущення про 24,8 год. період осцилятора (досліди на рівноногих рачках *Excirolana*). Можливо, що у випадку двох припливів протягом місячної доби осцилятор є бімодальним (тобто, дає два піки), або ж можливо, що існують два осцилятори з одним піком кожний, які зв'язані не жорстко між собою в протифазі.

Ще одна гіпотеза стверджує, що циркатідальні ритми регулюються циркадним осцилятором.

Зовнішні синхронізатори циркатідальних ритмів остаточно не встановлені. На роль таких синхронізаторів претендують: рівень води, температура (вода холодна - 13°C, повітря тепле - 24° C), тиск (оскільки тиск під водою вищий, ніж атмосферний тиск), механічне перемішування води (завжди спостерігається при припливі). В дослідях на рачках *Excirolana* був показаний ефект зсуву ритму у відповідь на дію зовнішнього фактора, що є доказом ендогенності циркатідальних ритмів. Можливо, що єдиного синхронізатора циркатідальних ритмів немає (для порівняння, провідним синхронізатором циркадних ритмів є світло-темрява), а вони синхронізуються декількома приблизно рівними за силою синхронізуючими факторами.

Циркатідальний ритм може взаємодіяти з циркадним ритмом. Наприклад, діатомові водорості *Hantzschia* мігрують з глибини піску на

поверхню лише під час денного відпливу (для фотосинтезу) і зариваються в пісок під час припливу (щоб не змило в море) та вночі. У зелених крабів більш висока активність під час нічного припливу. Бокоплави *Talorchestia* та жук *Thalossostrechus* виходять на пошуки їжі під час відпливу.

Місячно-добові ритми можуть бути зумовлені не впливом приливів і відпливів, а впливом Місячного освітлення. Місячне світло може впливати на нічну активність також і сухопутних тварин. Наприклад у малинівок і горихвісток міграційна тривога підвищувалась в сезон міграції разом зі зростанням Місячного освітлення. У нічної мавпи *Aotus trivigatus* нічна активність при зростанні Місячного світла зростає, а у кажана *Artibeus literatus* - зменшується. У мурашиного лева *Myrmleon obscurus* глибина ямки, яку він риє для полювання на мурашок залежить від рівня Місячного освітлення.

Хоча місячно-добові ритми найбільш виражені у тварин літоральної зони, проте вони зустрічаються і серед сухопутних видів рослин і тварин. Наприклад, у серії багаторічних експериментів з вивчення космічного впливу на рослинні організми (зокрема на дихання рослин) вдалося виявити низько амплітудні місячно-добові коливання дихальної ритміки рослин із великим максимумом в нижньому транзиті Місяця і невеликим мінімумом у верхньому транзиті. Синодичний місячний цикл був виявлений для швидкості поглинання води насінням бобів. Ймовірно, в цьому випадку важливу роль грає проникність оболонки насіння для води, що змінюється відповідно до місячного ритму. В інших експериментах замочування насіння злакових рослин за день до зміни фази (повний Місяць - молодий Місяць) або точно у фазу і через день після зміни фази призводило згодом до різної схеми добової ритміки корневих виділень у вирощених проростків.

Є роботи, що вказують на зв'язок циклічності процесів життєдіяльності людини зі зміною місячних фаз або з дією сил, що викликають припливи.

Механізми впливу Місяця на функціонування суходільних живих організмів маловивчені. Один із можливих варіантів - **гравірецепція**. Як відомо, у рослин і тварин існує система сприйняття сили земного тяжіння, за допомогою якої вони визначають положення свого тіла в просторі. У ссавців система сприйняття земної гравітації включає в себе пропріо-інтерорецепцію, реакцію зорового і отолітового апаратів. Можна припустити, що живий організм реагує на слабкі зміни сили тяжіння незалежно від того, чи виникають вони при дії гравітаційних місячно-сонячних припливоутворювальних сил або при змінах пози тіла. У тварин система гравірецепції трансформує гравітаційне механічне подразнення в первинні нервові збудження, в той час як у рослин гравітаційний вплив призводить до активації гормону росту на різних сторонах рослини і відповідного напрямку росту клітин, що веде до вигину стебла або кореня. Електричні явища відіграють важливу роль у гравірецепції рослин, а чутливість і відповідні реакції останніх на подразнення надзвичайно високі.

Існує також **гіпотеза "біологічного припливу"**. В її основі лежить припущення про те, що живий організм піддається такому ж впливу гравітаційних сил, як і вся Земля, і що в ньому також відбуваються припливи і відпливи, подібні до тих, що спостерігаються в океанах і морях. На думку А. Лібера гравітаційні сили Місяця і Сонця мають пряму дію на тіло тварини і на її водні маси і опосередковану дію, що передається через електромагнітне поле Землі. Основними місцями прикладення гравітаційної дії є водні маси тіла і нервова система організму в цілому. Зміни, що відбуваються в структурі води і в проникності клітинних мембран, призводять до зсуву водного балансу і зміни динаміки води в організмі, і відображаються на різних

функціях. Іншою точкою прикладання гравітаційного місячного впливу є нервова система, що має розгалужену мережу гравірецепторів всередині тіла тварини. Автор гіпотези відводить особливу роль у сприйнятті місячного гравітаційного впливу епіфізу, який діє на організм через такі активні речовини гормональної природи, як мелатонін і серотонін.

Гіпотеза А. Лібера про "біологічні припливи" виглядає дуже привабливо і підкуповує своєю аналогією з природними припливними явищами в океанах і морях. Але необхідно відзначити ряд істотних моментів, які змушують з обережністю сприймати її. Справа в тому, що майже вся вода в організмі являє собою не вільну, як в океанах і морях, а структуровану воду, тісно зв'язану гідрофільними зв'язками з біомолекулами, іонами органічних молекул і різних комплексних сполук, з мембранами клітин, клітинними органелами. Вода входить як основний компонент до складу різних біоструктур (тилакоїди, апарат Гольджі та ін.), біоколоїдів, що є квазікристалічними утвореннями, яким властива здатність до золь-гель переходів. Крім того, слід мати на увазі, що майже вся маса, що умовно названа вільною водою, рухається в організмі не як у безмежному океані, а строго впорядкованими напрямками в судинному руслі, у тому числі в лімфатичних судинах, які мають особливі еластично-механічні та фізико-хімічні властивості, особливі клапани. Навіть міжтканинна рідина при своєму русі піддається сильному впливу електростатичних і різних поверхнево-активних факторів.

Місячно-місячні та місячно-півмісячні (циркамісячні) ритми

Як відомо, амплітуда припливів і відпливів неоднакова; вона змінюється двічі протягом синодичного Місяця (29,5 доби) (тобто, період цих

змін становить 14,75 доби). Ступінь Місячного освітлення також змінюється з періодом 29,5 доби і залежить від фаз Місяця. Тому в живих істот сформувалися ритми з періодом 14,75 (Місячно-півмісячний, напівмісячний, сизигічний, цирканапівмісячний, *circasemilunar*) та з періодом 29,5 діб (місячно-місячний, місячний, синодичний, циркалунарний, *circalunar*).

Наприклад, глибина ямки, яку риє мурашиний лев залежить від фаз місяця. Вона глибша при повному Місяці, і менш глибока - при новому Місяці, оскільки Місячне освітлення більше при повному Місяці.

Особливо часто ці ритми характерні для ритмів розмноження. Так, риба атеріна-груніон (*Leuresthes tenuis*) відкладає ікру в пісок під час найбільших сизигійних припливів у таких місцях, куди вода доходить лише під час цих найбільших припливів. Приблизно через 14 днів, коли знову будуть високі припливи з ікринок виходять личинки і вони опиняються у воді. Суходільні краби *Sesarina haematocheir* та *S. intermedium* випускають своїх личинок (стадія зоеа) в прісноводні ріки на відстані приблизно 1,5 км від океану ввечері при повному або новому Місяці. У ваблячого краба *Uca pugilator* самиці спарюються за 4-5 діб до найбільших припливів. Личинки вилуплюються приблизно через 13 діб, тобто під час відпливу за 7 днів до найбільших припливів. Черв'як палоло *Eunice viridis* розмножується вночі в останню місячну чверть у кінці жовтня чи на початку листопада. В цей час від задньої ділянки тіла черв'яка відокремлюється частина, що заповнена яйцеклітинами або сперматозоїдами. Ці задні частини від різних особин більш-менш синхронно впливають до поверхні океану, лопаються, статеві клітини виходять у воду і відбувається запліднення. Така синхронність забезпечує велику ймовірність запліднення. У поліхети *Platynereis dumerilio* "шлюбні танці" відбуваються в Місячно-місячному ритмі з березня по жовтень. У комара *Clunio marinus* імаго виводяться кожні 15 діб

незадовго до вечірнього відпливу в день сизігійних припливів.

Місячні та напівмісячні (циркамісячні) ритми можуть взаємодіяти з сезонними ритмами. Наприклад, як було зазначено раніше, розмноження черв'яка палоло відбувається в кінці жовтня або на початку листопада в ніч третьої Місячної чверті.

СЕЗОННІ РИТМИ

Загальна характеристика та основні властивості сезонних (навколорічних, цирканних) біоритмів

Сезонними (навколорічними, цирканними) називаються біоритми, період яких становить близько 1 року (тобто, дорівнює періоду обертання Землі навколо Сонця).

Обертання Землі навколо Сонця веде до періодичних сезонних змін дня і ночі та деяких інших факторів зовнішнього середовища. Тому, так само як і до добових змін зовнішніх факторів, так і до сезонних біоритмів живі організми повинні були пристосуватись майже з самого початку своєї еволюції. Особливо сильними є сезонні варіації в помірних широтах. Різні форми біологічної активності повинні були частково чи повністю бути приуроченими до найбільш сприятливої для них пори року. Це, наприклад, відноситься до розмноження, час для якого повинен бути розрахований таким чином, щоб розвиток потомства відбувся в найбільш сприятливий сезон (для переважної більшості живих організмів це весна і літо). Інші сезонні явища включають в себе різні поведінкові, фізіологічні та морфологічні адаптації, завдяки яким організм долає або ж обходить (уникає) труднощі, пов'язані з певною порою року. Такими сезонними явищами є діпауза, сплячка, сезонна міграція. Можлива сезонна зміна забарвлення та поява сезонних морф [характерно для ряду безхребетних, наприклад, для попелиць) (тобто, в одну пору року з'являються особини з одними морфологічними особливостями, а в іншу пору року - особини з іншими морфологічними особливостями)]; линяння, яке часто вклинюється між розмноженням та зимуванням. Крім того, багато фізіологічних

показників (наприклад, інтенсивність метаболізму, швидкість росту) змінюються протягом року внаслідок прямого чи опосередкованого впливу сезонних змін довкілля. Оскільки сезонні відмінності зростають зі зростанням географічної широти, то сезонні ритми найбільш чітко проявляються в живих організмів, які мешкають в помірних та полярних широтах.

Отже, природній добір сприяв і сприяє генним комплексам тих особин, які проявляють відповідну активність у найбільш сприятливий для неї сезон. Фактори, які сприяють або не сприяють даній активності (наприклад, доступність їжі, кліматичні умови), можна назвати **"суттєвими"** факторами. "Суттєві" фактори, по-суті, визначають тиск природного добору на еволюцію сезонності. Але організм часто не може відповісти одразу на дію "суттєвих" факторів. Наприклад, до розмноження в сприятливий сезон потрібно деякий час готуватись (ріст гонад, дозрівання статевих клітин, спарювання, ембріональний розвиток нащадків і т. д.). Міграція також не може відбутись миттєво. Тому організм повинен використовувати для сезонного контролю своєї активності не "суттєві", а так звані **"попереджувальні"** фактори. "Попереджувальними" можна назвати такі фактори, які більш або менш тісно корелюють із "суттєвими" факторами і попереджують організм про початок дії через певний час "суттєвих" факторів; даючи, таким чином, організму змогу до них заздалегідь підготуватись. Найбільш універсальними "попереджувальними" факторами є довжина дня (фотоперіод) і, меншою мірою, температура зовнішнього середовища.

Отже, тиск природного добору визначають "суттєві" фактори, а реагувати організм повинен на дію "попереджувальних" факторів. У ряді випадків "попереджувальні" фактори визначають потенційну готовність, а остаточно дана активність запускається "суттєвими" факторами (наприклад, у зебрової амадини, що живе в пустелях Австралії і розмножується в

період дощів, при наближенні сприятливого сезону гонади починають розвиватися, тому, як тільки починаються дощі, швидко починається власне розмноження).

Таким чином, у багатьох рослин і тварин підтверджено існування сезонних ритмів. Сьогодні дискутується питання щодо ступеня їхньої ендогенності, тобто, наскільки ці ритми обумовлені зовнішніми факторами, а наскільки є внутрішньою властивістю організму. Мабуть, у різних тварин цей ступінь може бути різний. Можливі варіанти, коли сезонний ритм майже повністю визначається зовнішніми факторами, а можливі варіанти, коли сезонний ритм є майже незалежним від зовнішніх факторів, тобто, майже повністю ендогенний.

У тропічних видів сезонні ритми, з одного боку, можуть бути більш ендогенними, оскільки мала сезонна варіація зовнішніх факторів, які є зовнішніми синхронізаторами сезонних ритмів (мало змінюється тривалість дня і ночі, температура і т. п.). З іншого боку, сезонні ритми у цих видів можуть бути менш ендогенними, тому що менш важливо пристосуватись до цих малих сезонних змін в тропіках. Як правило, більш ендогенними є сезонні ритми в тих тварин, для яких підтримка сезонності більш важлива, бо вони живуть в умовах ненадійної зовнішньої інформації про сезон, або ж здійснюють далекі міграції (в цьому випадку для них тривалість дня і ночі або температура змінюється не лише протягом сезону, а й залежно від їхнього теперішнього місцеперебування; тобто відсутня точна інформація про сезон).

Властивості ендогенних навколорічних (цирканних, circannual, сезонних) ритмів:

- 1) поширені не у всіх організмів; у одного й того ж виду можуть

проявляться за одних умов і не проявляться за інших умов;

2) стійкість та ендогенність значно менша, ніж у добових ритмів (часто цирканні ритми затухають після декількох циклів);

3) широкий діапазон (від 7 до 15 місяців);

4) широке вікно захоплення зовнішніми синхронізаторами (від 3-4 до 24 місяців);

5) період сезонних ритмів, можливо, залежить від довжини світлового дня та температури;

6) зовнішніми синхронізаторами для цирканних ритмів є, перш за все, довжина світлового дня; менш важливим, але значним синхронізатором може бути температура (особливо, у комах; інколи - у дерев); іноді зовнішнім синхронізатором є соціальні фактори (наприклад, у ховрахів);

7) цирканні ритми є вродженими, спадковими;

8) різні сезонні ритми (наприклад, вага тіла, вага гонад, час зимової сплячки) є відносно незалежними один від одного [наприклад, якщо у ряду видів зростання ваги тіла, яке зазвичай настає перед зимовою сплячкою призупинити (через недостатність їжі), то ці тварини все-одно впадають в зимову сплячку у звичайний для них період].

Значення ендогенних цирканних біоритмів полягає в тому, що вони корегують час настання різних фотоперіодичних реакцій. Крім того, вони можуть визначати кількість даної сезонної активності. Наприклад, у багатьох перелітних птахів ендогенні цирканні ритми визначають час і напрямок міграції (див. нижче розділ "Сезонні міграції тварин").

Сезонні ритми квітування рослин

Відомо, що різні рослини цвітуть у різний час протягом року. Ранньою весною розквітає пролісок; трохи пізніше - весняний адоніс, жовтецевий чистяк, вишні, абрикоси. Найбільше рослин квітують в кінці весни й літом, восени цвітуть айстри, борець.

На сьогоднішній день відомо, що час цвітіння визначається довжиною дня й ночі (а точніше, довжиною ночі); причому рослини можна за цією ознакою поділити на ряд груп:

1) **Нейтральні до довжини дня рослини**, що не мають фотоперіодичної чутливості. Ці рослини цвітуть після досягнення визначеного віку або розміру. До таких рослин належать деякі сорти гороху, бавовнику, соняшник, гречка тощо.

2) **Довгоденні рослини**, які зацвітають при довжині дня, більшій за певну для кожного виду критичну довжину. Ці види здатні зацвітати і за безперервного освітлення. Прикладом можуть бути хлібні злаки, багато хрестоцвітих, кріп, льон, буряк тощо.

3) **Короткоденні рослини**, які зацвітають або швидше переходять до цвітіння при наявності тривалого темного періоду вище певної критичної величини при чергуванні дня і ночі. Представниками цієї групи є рис, соя, кукурудза, просо, тютюн, хризантеми, айстри.

4) **Довго-короткоденні** рослини, котрим для переходу до репродукції необхідне перебування спочатку на довгому, а потім на короткому дні. Ці рослини налаштовані на сприятливий осінній період. Такими рослинами є

бріофілум, топінамбур.

5) **Коротко-довгоденні** рослини, які швидше зацвітають при їх вирощуванні спочатку на короткому, а згодом на довгому дні. Сприятливий період у цієї групи асоціюється з весняним сезоном. До них належать дзвіночки, конюшина.

6) **Середньоденні рослини**, що для цвітіння вимагають визначеного інтервалу довжини дня: ні при збільшеній, ні при зменшеній довжині дня ці рослини не цвітуть. Це порівняно рідкісний тип регуляції цвітіння.

7) **Амфіфотоперіодичні рослини**, для цвітіння яких несприятливим є певний вузький інтервал, а при більшій або меншій довжині дня цвітіння настає. Цей тип фізіологічної відповіді також досить рідкісний. До таких рослин відноситься, наприклад, *Setaria verticillata* (щетинник кільчастий).

Довгоденні рослини поширені в основному у помірних та високих широтах, короткоденні - у низьких широтах (північніше та південніше екватора). Нейтральні до довжини дня - це рослини з широким ареалом та тропічні види.

Інтенсивність освітлення, температура та інші фактори можуть змінювати характер фотоперіодичних відповідей рослин. Для короткоденних рослин з якісною реакцією вирішальним фактором є довжина темного періоду. Короткотривале (хвилини) освітлення цих рослин у другій половині темного періоду попереджає їх перехід до цвітіння. Переривання світлового періоду темрявою не впливає на строки цвітіння.

У кожній точці планети існують сезонні коливання вологості та температури, що визначають кліматичні особливості тієї чи іншої місцевості. Рослини повинні бути відповідно адаптовані до сезонних кліматичних змін.

Різноманіття кліматів досить значне. Рослини змушені розраховувати час розвитку так, щоб цвітіння, утворення плодів і насіння випадало на сприятливий сезон.

Настання несприятливих факторів зазвичай корелює зі зміною довжини дня. Найпомітніші коливання в тривалості світлого часу доби спостерігаються у високих широтах: за полярним колом буває полярний день (24 години світла на добу) і полярна ніч (0 годин світла на добу). Чим ближче до тропічних областей, тим меншими є зміни довжини дня і ночі. І нарешті, на екваторі день завжди дорівнює ночі (12 годин світла на добу). Таким чином, на екваторі рослини не можуть оцінити зміни довжини дня. У тропічних районах довжина дня змінюється незначно, звідси і рослини, найбільш чуттєві до змін довжини дня. Цим рослинам доводиться оцінювати час з точністю до 1-3 %. Рослини помірних широт оцінюють довжину дня менш точно, але вона грає більш помітну регуляторну роль у їхньому розвитку.

Розглянемо зменшення довжини дня як зовнішній регуляторний фактор. Для рослин помірних широт зменшення довжини дня свідчить про похолодання, що насувається. Відповідно рослини готуються до стану спокою: відбувається листопад, поживні речовини переміщуються з надземної частини в підземну, ріст зупиняється.

Для рослин Середземномор'я скорочення довжини дня сповіщає про настання зими - найбільш вологого сезону року з прийнятними для росту температурами. Вони повинні здійснювати відповідну фізіологічну реакцію: активізувати ріст і цвітіння.

Ці дві протилежні відповіді на зміну довжини дня можна назвати типовими. Крім того, існують клімати, в яких вологий період припадає не на зимовий, а на осінній або весняний час. Тоді рослині доводиться оцінювати

не загальну тенденцію, а точно вимірювати інтервал і визначати сприятливий сезон. Якщо довжина дня менше або більше "еталонної" - це є свідченням несприятливих умов, і рослина готується до спокою.

Буває і ситуація, коли клімат в цілому сприятливий, але навесні або восени спостерігається посуха. Тоді вимірювана "еталонна" довжина дня говорить про несприятливі умови, і рослини впадають у стан спокою .

На час цвітіння впливає також і те, скільки поживних речовин має бути накопичено в плоді і яким має бути його розмір, а також - загальний час вегетації рослин даного виду.

У рослин явища сезонності не обмежуються сезонністю цвітіння й плодоношення. Рослини не можуть мігрувати, тому в суворий період року вони перебувають у стані зимового спокою. У покритонасінних дерев перед цим спостерігається листопад. У трав'янистих рослин відмирає вся надземна частина рослин, і зимувати лишається підземна частина (бульби, кореневища і т.п.). У багатьох трав'янистих рослин (тобто, у всіх однорічних) відмирає вся рослина, а зимувати залишається лише насіння.

Зимова сплячка та діпауза

Зимова сплячка, діпауза або стан зимового спокою, є дуже поширеним явищем в рослинному і тваринному світі. Лише більшість птахів та деякі комахи можуть перелітати в більш теплі кліматичні зони для переживання холодної пори року. Стан діпаузи дуже поширений у комах. **Діпауза у комах** настає (залежно від виду) на різних стадіях їхнього розвитку (яйця, личинки, лялечки, імаго). Іноді один і той же вид комах може мати кілька форм діпаузи. Так, для зимового п'ядуна (*Operophtera brumata*)

характерні ембріональна форма діпаузи та діпауза на стадії лялечки. Стан діпаузи у комах може запускатись і короткими ("довгоденні" види), і довгими днями ("короткоденні" види). Наприклад, у тутового шовкопряда весною виходять личинки (з яєць, відкладених минулою осінню, які знаходились до весни в діпаузі), перетворюються на лялечки, а далі на імаго. Імаго відкладають яйця, з яких без діпаузи розвивається нове покоління. Особини нового покоління відкладають яйця, які впадають в діпаузу до наступної весни. Таким чином, у тутового шовкопряда стадія діпаузи настає на стадії яйця і запускається довгими днями. У *Abrahas miranda* діпауза також запускається довгими днями. Ці комахи влітку неактивні, а активні восени і зимою. У більшості ж комах діпауза запускається короткими днями ("довгоденні" види); тобто ці комахи активні літом, а на зиму впадають в стан діпаузи. До "довгоденних" видів відносяться *Acronycta rumicis*, *Sarcophaga argynostona* (м'ясна муха), *Ostrinia nubilalis* (кукурудзяний метелик), *Pectinophora gossypiella* (бавовняна нічниця) та багато інших.

Для кожного виду комах є своя критична довжина дня, при якій переважна більшість особин впадає в діпаузу.

У колорадського жука стан діпаузи не запускається лише вузьким діапазоном дуже довгих днів. У них та у деяких інших комах спостерігається тенденція до моновольтинного життєвого циклу. У крайньому випадку при цьому циклі діпауза обов'язкова, незалежно від фотоперіоду. Тенденція до обов'язковості діпаузи посилюється при переході до більш північних областей поширення виду [наприклад, у метелика *Acronycta rumicis* критична довжина дня (тобто, якщо день стає коротшим за критичну довжину, то настає діпауза) для популяції м. Сухумі (43° пн. ш.) становить 14,5 год., в м. Белгород (50° пн. ш.) - 16,5 год., в м. Вітебську (55° пн. ш.) - 18 год., в м.

Санкт-Петербурзі (60° пн. ш.) - 19,5 год.). Інша тенденція - розвиток без діпаузи, за будь-якого фотоперіоду (наприклад, кімнатна муха). Деякі комахи (наприклад, *Nomadacris septembasciata*) реагують не на абсолютну тривалість дня, а на його зростання чи вкорочення.

Одні стадії життєвого циклу комах можуть бути чутливими до фотоперіоду, а інші - нечутливі. Наприклад, у *Metriocnemus knabi*, *Antheraea pernyi*, *Pectinophora gossypiella* чутливими до фотоперіоду є і стан діпаузи, і стан, що йому передує; отже, у цих видів і початок, і кінець діпаузи визначаються фотоперіодом. У більшості ж комах фоточутливою є лише стадія перед діпаузою, а в стані діпаузи вони нечутливі до фотоперіоду. Тобто, у цих видів фотоперіодом визначається лише вхід у діпаузу. Вихід з діпаузи найчастіше відбувається після тривалого впливу низьких температур, після яких настає потепління. Наприклад, у м'ясної мухи найбільш чутливими до фотоперіоду є стадії зародка та ранні личинкові стадії, а на стадії пізньої личинки вона стає нечутливою до фотоперіоду. Діпауза у неї настає на стадії лялечки.

У комах зустрічаються цікаві випадки так званої відстроченої фотоперіодичної реакції, коли фоточутлива стадія має місце в одному поколінні, а викликана нею діпауза - в іншому поколінні. Наприклад, у тутового шовкопряда фотоперіод, що діє на організм матері, визначає буде чи ні діпауза у відкладених нею яєць. У попелиць фотоперіоди, сприйняті літніми живородними формами, можуть визначати діпаузу в яєць, відкладених яйцекладними формами наступного покоління (Рис. 11). Іншими словами, від впливу фотоперіоду на чутливу стадію до викликаної цим фотоперіодом діпаузи проходить три покоління. Тобто в цих видів інформація про фотоперіод повинна передаватись від покоління до

покоління через яйцеклітину.

Більшості комах для індукції діпаузи потрібно пережити не один, а декілька послідовних світлових циклів з відповідним фотоперіодом. Наприклад, для личинки м'ясої мухи потрібно 13-14 короткоденних циклів для індукції діпаузи; личинкам *Acronycta rumicis* - 10-11 циклів. Механізм такої сумації був названий "**лічильником фотоперіодів**".

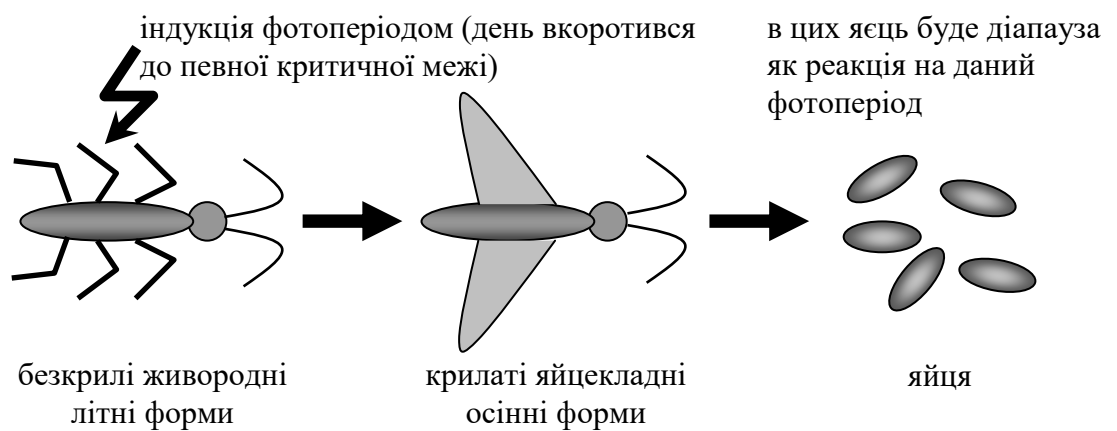


Рис. 11. Схема відстроченої фотоперіодичної реакції у попелиць.

На індукцію діпаузи, крім фотоперіоду, впливає й температура. Має значення форма, в якій діє температура: певний постійний рівень температури, зростання або зниження температури, циклічні зміни температури з приблизно добовим ритмом (термоцикли). Постійна висока температура має тенденцію до послаблення дії короткого дня, а низька - до посилення (у довгоденних видів). Зростання температури веде до зменшення ймовірності переходу в діпаузу, а зниження температури - збільшує цю ймовірність (у "довгоденних" видів). Термоцикли можуть індукувати діпаузу

подібно до фотоперіоду [наприклад, у кукурудзяного метелика та бавовняної нічниці короткоденний термоперіод (11-12 год. підвищеної температури і 12-13 год. більш низької температури) подібно до короткоденного фотоперіоду (11-12 год. світло і 12-13 год. темрява) індукує діапаузу].

У багаторічних рослин взимку настає період зимового спокою (сповільнюється ріст, листопад (у покритонасінних дерев і кущів), відмирає надземна частина (у багаторічних трав'янистих рослин)).

Слід зазначити, що у хребетних, які мають властивість впадати у стан гібернації в несприятливу пору року, фізіологічні аспекти стану сплячки суттєво відрізняються. Особливо яскраво це виявляється при порівнянні організмів, що мають різні механізми терморегуляції. Явище гібернації амфібій та плазунів, що зимують на суходолі в помірних широтах відрізняється від такого у ссавців - мешканців подібних кліматичних умов. Тому їх варто розглянути окремо.

Гібернація у деяких видів амфібій та плазунів, що зимують на суходолі, дозволяє зменшити їм потребу в енергії приблизно на 90 %. Проте наземні амфібії та рептилії, що живуть у кліматі з холодною порою року потребують ефективних стратегій стійкості до холоду. Коли температура сягає значень набагато нижче нуля, замерзання води всередині організму неможливо уникнути, тому застосовується стратегія толерантності до замерзання. Існують дві стратегії уникнення замерзання: через здатність до надохолодження і через толерантність до зледеніння. Уникнення замерзання характеризується численними метаболічними адаптаціями, наприклад, вивільнення спеціальних центрів кристалізації льоду білкової природи, низькомолекулярних вуглеводів (глюкози, гліцеролу) і білків-антифризів, що знижують точку замерзання. На противагу, тварина, якій притаманна

толерантність до зледеніння, може витримати перетворення частини води її організму в лід. Ця стратегія характеризується такими механізмами як видалення речовин-центрів кристалізації льоду з рідин організму і модифікація зовнішніх покривів тіла для забезпечення високоефективного бар'єру проникнення льоду до компартментів тіла.

Механізм толерантності до замерзання розвинений у деяких жаб, що впадають в гібернацію на суходолі. Модельною твариною зазвичай є *Rana sylvatica*. Також замерзання переживають деякі види рептилій, які можуть витримати короткі впливи температур нижче нуля з низьким показником замерзання тіла, коли температура падає до -2 С. У них спостерігається динамічна рівновага вмісту льоду в організмі, що означає деяке периферійне замерзання шкіри та скелетних м'язів, але лід при цьому не проникає всередину тіла і не зупиняє циркуляцію крові і життєвих функцій органів. Серед цих тварин ящірки *Podarcis muralis* та *P. sicula*, змії підв'язковий вуж *Thamnophis sirtalis* та звичайна гадюка *Vipera berus*, дитинчата деяких черепах, наприклад, червоновухих черепах (*Trachemys scripta elegans*), черепах *Graptemys geographica* і *Chelydra serpentine*. Є види зі значно кращою толерантністю до замерзання, що виживають при мінусових температурах один і більше днів, а зледеніння проникає глибше (черепахи *Terrapene carolina*, *T. ornate*, ящірка живорідна (*Lacerta vivipara*) і дитинчата деяких видів черепах, що проводять першу зиму життя поблизу гнізда (наприклад, *Chrysemys picta marginata* і *C. p. belli*, *Emydoidea blandingii*, морська черпаха *Malaclemys terrapin*).

Деякі рептилії виживають при замерзанні до 50% води в їхньому тілі. В основному це відбувається за рахунок метаболічних та ензиматичних адаптацій, що забезпечують толерантність до аноксії і антиоксидантний захист. Часто така здатність залежить від білків-антифризів чи білків-

центрів кристалізації льоду. Проте у рептилій їх не було виявлено, на відміну від наземних безхребетних і риб. Крім того, вміст поліводневих спиртів (наприклад, гліцеролу) в організмі рептилій зазвичай незначний. Хоча спостерігається деяке підвищення вмісту глюкози і лактату в плазмі та органах, але цього не достатньо для опору зменшенню об'єму клітин під час замерзання. Втім, існування вищезгаданих білків у деяких видів все ж припускають.

Що цікаво, існують тварини, які здатні використовувати обидві стратегії. Ящірка *Lacerta vivipara* має здатність використовувати і стратегію надохолодження, і замерзання. Вона може витримувати як мінімум три тижні у надохоложеному стані, і 3 дні в стані замерзання. Максимальний вміст льоду (50% води організму) досягається після 5 години замерзання, і потім залишається константним. Такі властивості забезпечують високе виживання ящірок взимку (80-100%). Під час надохолодження зменшується частота серцевих скорочень, відбувається охоплення клітин льодом під час замерзання - результатом обох процесів є ішемія.

Важливим аспектом гібернаційної фізіології холоднокровних є проблема водного балансу під час гібернації. Вона важлива як для амфібій, так і для рептилій. В холодні зими рептилії мають низький апетит, що часто призводить до анорексії, втрати ваги, в основному через зневоднення і знижений рівень метаболізму. Гібернація для таких тварин - це перш за все адаптація до сезонного збереження енергії.

У гібернації рептилій (власне, це справедливо і відносно сплячки ссавців, щоправда, з деякими особливостями) можна виділити підготовчу фазу прегібернації, фазу заціпеніння та фазу пробудження.

Єгипетська кобра *Naja haje haje* живе в жорстких умовах обмеженої

доступності води, дуже жаркого літа і холодної зими, і є зручним об'єктом для подібних досліджень. Визначення вмісту води під час різних фаз річного циклу виявило, що у фазу прегібернації кров „збирає” воду. Вода крові може відігравати роль тимчасового резервуару для компенсації втрат води іншими тканинами. Крім того, метаболічну воду постачає утилізація ліпідів, яка надходить у кров. Це пояснює, як змії уникають зневоднення. Можливість переходу води з крові в тканини може бути пов'язана зі зменшенням фракції альбумінів крові і зниженням осмотичного тиску.

Важливим також є підтримання електролітного метаболізму в стані гібернації. Пригнічення гліколітичних реакцій значно зменшує доступну енергію для транспорту іонів, що дозволяє накопичувати їх в клітинах. Низькі температури також пригнічують роботу Na-K-АТФази. Тому під час гібернації рівень Na^+ зростає в клітинах й тканинах і знижується в плазмі крові. Сильне зменшення вмісту Na^+ у сироватці крові можливо викликає пригнічення провідності нервів під час гібернації. Рівень K^+ в крові підвищується під час гібернації та прегібернації, а під час пробудження демонструє нижчий рівень, ніж у активних тварин за нормальної для них температури тіла. Скоріше за все, K^+ „витікає” з клітин під час гібернації і повертається в клітини під час короткотривалих пробуджень. Рівень Ca^{2+} підвищується в сироватці крові, мозку та нирках. Іони Ca^{2+} зменшують проникність мембрани капілярів і проникність клітинних мембран, а також нервово-м'язову збудливість. Підвищення Ca^{2+} під час гібернації зменшує збудливість тканини, яка в цей період здається мінімальною. Під час пробудження мозок не повністю відновлюється від високого вмісту Ca^{2+} . Слід зазначити, що серце тварини в стані гібернації зберігає подразливість і здатність до скорочення. Деякі дослідники відмічають остеопороз, що розвивається у об'єктів під час гібернації, що є підтвердженням існування механізму підтримання високих

концентрації Ca^{2+} в крові.

Сплячка і пробудження пов'язані із ще одним цікавим аспектом. Замерзання, як вже згадувалось на прикладі ящірки живородної, викликає ішемію та порушення постачання тканинам кисню, оскільки при замерзанні внутрішніх рідин тіла припиняється їх циркуляція. Підвищення температури і танення знову дозволяють кисню надходити в тканини і органи, таким чином відновлюючи аеробний метаболізм, але, водночас, це створює передумови для оксидативного стресу. Побічними продуктами, що виникають в ході цього процесу, є реактивні форми кисню, що можуть пошкоджувати ДНК, білки, ліпіди. У всіх аеробів є системи біохімічного захисту, що включають речовини для знешкодження вільних радикалів і ферментні антиоксидантні системи. Результати деяких досліджень свідчать, що активація антиоксидантних систем при мінусових температурах - частина стратегій виживання і при надохолодженні, і при замерзанні. Вочевидь, у тварин, що добре адаптовані до аноксичних та ішемічних умов, є механізми, які дозволяють мінімізувати продукцію реактивних форм кисню після реоксигенації. Супероксиддисмутаза і глутатіонпероксидаза можуть відігравати в цьому певну роль. В деяких випадках у рептилій спостерігається підвищення активності глутатіонпероксидази втричі, що дає можливість знешкоджувати перекис водню та інші гідропероксиди, що виникають при окисненні ліпідів. На відміну від ящірки, у підв'язкового вужа замерзання при $-2,5\text{ C}$ на 5 годин характеризується підвищенням м'язової і легеневої каталази (на 183% та 63% відповідно) та глутатіонпероксидази м'язів (на 52%). Схожі результати, до речі, були отримані і для ссавців (наприклад, ховрах *Citellus citellus*), і для молюсків (наприклад, наземний равлик *Otala lactea*), і для риб. В результаті, хоча цикл замерзання-розморожування і проходить з невеликим оксидативним стресом, але деструктивний вплив його на

функціонування клітин незначний і він не викликає ушкоджень ДНК.

Для стану гібернації важливим є забезпеченість енергетичними ресурсами, що дозволяють організму тривалий час існувати без надходження їжі. Основним класом молекул, що виконують таку функцію, є ліпіди. Накопичення ліпідів спостерігається перед гібернацією. Споживання ліпідів під час гібернації, можливо, дозволяє відновлювати і втрати води. Результати досліджень підтверджують точку зору, що ліпіди забезпечують основні енергетичні потреби в печінці і мозку під час гібернації. Наприклад, у змії *Naja haje haje* вміст ліпідів у печінці, мозку та м'язах під час гібернації був зниженим. Подібне спостерігалось і в інших видів рептилій, що свідчить про утилізацію ліпідів. Концентрація жирних кислот у сироватці крові змії була підвищена. Високий рівень кетонових тіл свідчив про відносно високий рівень катаболізму ліпідів. Подібне спостерігалось і для ящірки *Uromastyx hardwickii*. Схожі тенденції спостерігаються і у ссавців, наприклад, в крові кажана *Eptesicus fuscus* концентрація жирних кислот через 15 хвилин після пробудження досягає піку. У той же час, у їжаків і ховрахів рівень вільних жирних кислот під час гібернації зменшується. У земляних білок на початку гібернації ліпідний метаболізм перемикається з ліпогенезу на ліполіз, що характеризується різким підвищенням перетворення тригліцеридів на вільні жирні кислоти. Що цікаво, в плазмі крові підвищується вміст фосфоліпідів (і у *Naja haje haje*, і в *Uromastyx hardwickii*), тоді як в мозку, печінці, скелетних м'язах і серці під час гібернації вміст фосфоліпідів зменшується. Вміст холестеролу в крові значно знижується. При пробудженні, рівень стероїдів в крові підвищується.

Про молекулярні сигнальні шляхи під час гібернації відомо небагато. Доведена участь деяких кіназ у відповіді на аноксію і стрес, викликаний низькими температурами. Кінази ERK не включаються у відповідь на

замерзання та гіпоксію у жаб та черепах, тоді як JNK і родина p38 відповідали на замерзання/розморожування, JNK також реагувала на аноксію. Механізм активації, однак, добре не охарактеризований. Відомо, що широко розповсюджена роль зворотного фосфорилування в контролі ферментів системи гібернації. Роль АМФ-залежної протеїнкінази заключається у впливі на ферменти, що діють як "лічильник пального", "стежачи" за рівнями ключових метаболітів АМФ і АТФ, а тому вона бере участь у підтриманні енергетичного балансу клітини.

Також встановлено, що сезонна сплячка характерна для птахів родини Caprimulgidae (дрімлюгові). Так птахи *Phalaenoptilus nuttallii* впадають в стан заціпеніння, що продовжується біля 3 місяців. У цьому стані у птахів обмін речовин різко знижується, потреба в кисні скорочується майже в 30 разів, а температура їх тіла від 40-41°C зменшується до 18-19°C і навіть нижче.

З'ясовано, що у багатьох видів колібрі під час заціпеніння температура тіла знижується до температури середовища, хоча температури нижче 8°C летальні. Існують також спостереження, що і деякі види ластівок впадають у зимову сплячку.

У сплячку впадають багато видів ссавців, але характер цих явищ у них видоспецифічний. У стан гібернації не впадають копитні, ластоногі і китоподібні, що ведуть кочовий спосіб життя. У білок у зимовий період лише знижується активність. У деяких хижаків (ведмеді, борсуки та інші) сплячка набуває форми пригнічення рухової активності при збереженні високого рівня обміну і температури тіла. Більш глибокий сон властивий деяким гризунам (хом'яки) і кажанам. Справжня сплячка з повним заціпенінням і різким зниженням температури тіла притаманна деяким комахоїдним, наземним вивірковим (бабаки, ховрахи), соням і тушканчикам. Вона може

бути способом переживання не лише зими, а й літньої посухи і бути пов'язана з недостатністю або доступністю харчів. Так, відомо, що стан літньої сплячки характерний для деяких пустельних гризунів. Наприклад ховрахи (*Citellus*), влітку впадають в заціпеніння, при якому температура тіла зменшується і відбувається загальне зниження фізіологічної активності.

Багато європейських видів дощових черв'яків влітку сплять, що пов'язано з низькою вологістю. Кожна тварина виринає невелику нору глибоко в землі і згортається в ній в клубок.

У деяких видів риб і амфібій в період спекотної сухої погоди також спостерігається літня сплячка. Ці тварини зариваються в мул, поки він ще зберігає м'якість, і у них відбувається зниження інтенсивності метаболізму. Зниження обміну речовин до мінімуму дозволяє цим тваринам пережити умови гострого дефіциту вологи. Тварини під час літньої сплячки дихають атмосферним повітрям, а їхня нормальна метаболічна активність відновлюється тільки з появою вологи. Наприклад, дводишні риби лепідосирени і протоптерус здатні проводити в сплячці не менше шести місяців, переживаючи в особливих гніздах в мулі час, поки річки, в яких вони живуть, тимчасово пересихають.

Виявляється, що гібернація не зустрічається у мешканців тропічних лісів, а також у тундрі, де тривалість несприятливого періоду дуже довга. Відомо, що куниці, білки та особини деяких інших видів за особливо несприятливих умов в сильні морози та заметілі по декілька днів не виходять зі сховищ, відсипаючись у своїх гніздах.

Перехід до сплячки готується і супроводжується перебудовою багатьох фізіолого-біохімічних процесів, які відбуваються під контролем нейроендокринної системи, що реагує на сезонні зміни умов життя, в першу

чергу - на зміну фотоперіоду. Такий механізм забезпечує попередню підготовку організму і дозволяє пристосовувати її до конкретних умов цирканного ритму.

Зміни поведінки і характеру обміну речовин забезпечують накопичення перед сплячкою значних запасів жиру у підшкірній клітковині і порожнині тіла, аскорбінової кислоти в тканинах, глікогену і вітаміну Е в печінці. Тварини розшукують чи будують сховища, в яких будуть перебувати під час сплячки: в печерах - кажани, в дуплах - соні, в барлогах - ведмеді, в норах - різні гризуни тощо.

Розрізняють декілька типів сплячки.

Зимовий сон властивий ведмедям, борсукам, єнотам, єнотоподібній собаці. У звірів, що сплять, дещо знижується інтенсивність дихання і кровообігу, температура тіла зменшується всього на 2-7°C, а загальний рівень метаболізму - на 50-70%. Звірі, яких потурбували, легко й швидко прокидаються; сон переривається і при тривалих потепліннях. Самиці ведмедів під час зимового сну народжують ведмежат. Тривалість зимового сну визначається умовами погоди та доступністю їжі. Так, бурі ведмеді перебувають в барлогах в середній смузі з листопада по квітень, а на Кавказі - лише у грудні-лютому (в деяких районах у теплі зими без снігу вони взагалі не сплять).

Справжня сплячка, яка переривається при підвищенні температури. Тварини впадають в заціпеніння, що супроводжується значним зменшенням інтенсивності дихання і кровопостачання, зниженням температури тіла і втратою реакції на численні подразники (звуки, дотики і т.п). Вони повільно прокидаються лише при довготривалих потепліннях і навіть намагаються годуватися: кажани ловлять у печерах комах, що ожили;

хом'яки і бурундуки використовують зібрані запаси харчів.

Справжня сплячка, яка не переривається. Характеризується ще більшим заціпенінням, при якому інтенсивність дихання і кровообігу зменшується в 10-20 разів, обмін речовин знижується в 20-40 разів, а температура тіла опускається до 5-1°C. Найбільш різкі зовнішні подразники (звуки, біль) і короткотривалі підвищення температури не викликають пробудження. За період сплячки маса тіла знижується на 30-40 %, при цьому в першу чергу використовуються запаси жиру. Така сплячка характерна для їжаків, деяких кажанів, багатьох гризунів (бабаки, ховрахи, тушканчики, соні). При висиханні рослинності ховрахи впадають в заціпеніння ще влітку; літня сплячка продовжується і взимку. Тварина стає активною лише наступної весни, проводячи в заціпенінні 6-8 місяців (наприклад, жовтий ховрах *Citellus fulvus* в пустелях Середньої Азії).

Іноді тривалість вагітності збільшується за рахунок латентного періоду, коли зародок, що починає розвиватись, на деякий час призупиняє розвиток. Така діапауза дозволяє пологам відбутися у сприятливий період. Вона встановлена для так званих діестральних видів, тобто таких, що мають два періоди статевої активності. Так, у борсука перший еструс відбувається в липні-серпні, другий - в жовтні. Запліднені в липні яйцеклітини знаходяться у спокої до глибокої осені, а запліднені у жовтні - розвиваються без діапаузи; дитинчата народжуються навесні. У горностая запліднені під час весняного еструсу самиці приносять нащадків через два місяці, а запліднені у серпні-вересні - тільки через 8-9 місяців. У косулі запліднені в першу тічку (липень-серпень) яйцеклітини розвиваються сповільнено до грудня, а запліднені восени затримки в розвитку не мають.

Може існувати різниця між пробудженнями у представників різної статі

одного виду. Самці прокидаються зазвичай раніше самок, є дані, що вони більш чутливі до зміни температури навколишнього середовища. Також може спостерігатись синхронізація в пробудженнях у соціальних тварин (наприклад, у бабаків).

Слід розрізняти *гібернацію і діапаузу*. Під діапаузою слід розуміти період фізіологічного спокою в життєдіяльності деяких видів тварин, що супроводжується різким зростанням стійкості організму до несприятливих факторів довкілля. У стані діапаузи сильно сповільнюється обмін речовин. Гібернація є одним з прикладів діапауз, проте не кожна діапауза є прикладом сплячки. Наприклад, у гризунів та деяких інших ссавців відомі ембріональні діапаузи, про які вже було зазначено раніше. До гібернації як стратегії виживання тварин взимку вони мають відношення, але „класичною” гібернацією їх назвати важко.

Найбільшу цікавість для науки становить сплячка, яка не переривається. Втім, сучасні дослідження показали, що, наприклад, у ховрахів період гібернації складається з періодично повторюваних фаз: гібернаційного заціпеніння та проміжного неспанья. Відомо, що тварина у сплячці (залежно від виду та пори року) має тенденцію прокидатись із підвищеною до майже нормальної температури її тіла приблизно через кожні 14 днів, залишаючись в такому стані від 8 до 48 годин. Причина такого явища до кінця не з'ясована. При цьому частота пробуджень підвищується наприкінці періоду гібернації. Такі пробудження енергетично витратні - це приблизно 70 % енергії, що використовується під час гібернації.

Гібернаційне заціпеніння характеризується значними фізіологічними змінами, пригніченням метаболізму. Наприклад, у ховрахів типовими рисами є зменшення частоти серцевих скорочень від 200-300 до 20 ударів на хвилину

(за деякими даними, до 3-10), мозкового кровотоку і споживання мозком глюкози; температура тіла сягає ледь вище температури навколишнього середовища (від 0,5°C, за іншими даними 2-10°C), споживання кисню становить 2-3% порівняно зі станом неспання.

Слід відмітити цікавий факт: тварини витримують протягом багатьох тижнів послаблене кровопостачання, значно знижену здатність крові доставляти кисень і прокидаються без будь-яких ознак пошкодження клітин мозку. Тобто, гібернація - це стан, в якому спостерігається нейропротекція ішемічного інсульту.

На відміну від людини й інших тварин, яким гібернація не притаманна, тварини, які здатні впадати у глибокий зимовий сон, не мають смертельно небезпечних серцевих аритмій, дефектів реперфузії, чи інших негативних наслідків перебування в такому стані. Нещодавно було показано, що у ховраха *Spermophilus undulatus* зменшення температури тіла від +37°C до +3°C не викликало зупинки серцевої діяльності. Натомість, серце кроля втрачає здатність до проведення імпульсу при +12°C, а щура - при +10°C.

Гіпотермія може викликати розлад функції міжклітинних щілинних контактів через зменшення їхньої провідності. Ці канали містять конексин 43 і серцевий N-кадгерин. Експресія обох білків посилюється під час періоду сплячки, причому локалізація їх взаємопов'язана. Це свідчить про посилення зв'язку між міоцитами в період гібернації, що має результатом також посилення синхронізації їхніх скорочень. Є гіпотеза, що надекспресія конексину 43 (наприклад, у хом'яків) є механізмом захисту від блокади й аритмії під час гібернації і пробудження. Можливо суттєву роль відіграють також інші механізми, наприклад, перебудова іонних каналів та зміна іонної провідності.

З'ясовано, що у стані гібернації також змінюється транскрипційна активність генів, відповідно, і синтез білків. Під час гібернації багато речовин змінюють концентрацію в крові та тканинах. Важливо розуміти різницю між вторинно викликаними змінами, які настають за фізіологічними змінами та зменшенням температури тіла, і змінами, що відображають основні механізми гібернації.

Локалізація тканин, які активно беруть участь у регуляції гібернації, може бути досліджена за допомогою визначення у відповідних клітинах рівня транскрипції мРНК і трансляції білків. На жаль, більшість молекулярних методик не дозволяють повторювати взяття зразків тканин у одних і тих же тварин на різних стадіях гібернації. Проте, вдалося виявити, що загальна кількість іРНК зменшується в період гібернації незначно, або залишається сталою, проте синтез іРНК в мозку ховрахів зменшується до восьми разів.

Багато генів тварин, що впадають в зимову сплячку, регулюються по-різному влітку та взимку, багато білків по-різному піддаються посттрансляційним модифікаціям. Серед таких них гени α_2 -макроглобуліна, H_3 -гістамінового рецептора, тироксин-зв'язуючого глобуліну, гени c-fos і c-jun.

Є свідчення про існування так званого "**тригера гібернації**" [hibernation inducing trigger (HIT)], що переноситься кров'ю і запускає перехід у стан гібернації. Це опіоїд-подібні білки. Вони мають пригнічувальний вплив на метаболізм і знижують температуру тіла. Це свідчить про те, що деякі аспекти фізіології гібернації можуть бути пов'язані з активацією опіоїдних рецепторів.

Показано, що синтез в печінці "**специфічного білкового комплексу гібернації**" [hibernation specific protein complex (HSPC)] у ховраха Citelus lateralis має річний ритм секреції з мінімумом у період гібернації. Також були

продемонстровані регуляторні механізми стимуляції та пригнічення багатьох функцій організму за участі тестостерону і тироксину.

За останні 20 років були визначені деякі гени, що мають особливості транскрипції під час гібернації. Зокрема: підвищення транскрипції іРНК альфа-глобуліну і синтез цього білка в печінці; збільшення рівня іРНК UCP-1 в бурій жировій тканині; підвищення рівня іРНК UCP-2 у білій жировій тканині; збільшення кількості гліцеральдегід-3-фосфат-дегідрогенази; зростання кількості іРНК UCP-3 в скелетних м'язах; підвищення кількості іРНК панкреатичної ліпази і самого білка, кінази, піруватдегідрогенази в серці; підвищення c-Fos в супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса; іРНК, нейропептиду Y в аркуатному ядрі гіпоталамуса. В основному ці зміни в транскрипції мРНК відбуваються на підготовчих до гібернації стадіях та під час пробудження. Зміни транскрипційної активності родини UCP-гена пов'язані з перемиканням ліпідного метаболізму, що є ключовим для гібернації. Було показано, що рівні іРНК піруватдегідрогеназного комплексу і власне білка знижуються в серці, скелетних м'язах і білій жировій тканині ховрахів *Spermophilus lateralis*. В серцях джунгарських хом'яків виявили, що інактивація піруватдегідрогеназного комплексу корелює зі зниженням рівня метаболізму під час денного сну. Інактивація піруватдегідрогеназного комплексу посттрансляційними модифікаціями перешкоджає окисненню вуглеводів, що забезпечує перехід пірувату до ацетил-СоА, і таким чином, призводить до зменшення рівня метаболізму і веде до затримки ліпідів в організмі як первинного джерела енергії.

Втім, у нашому розумінні закономірностей роботи регуляторних механізмів гібернації більше недослідженого, ніж з'ясованого. Вивчення цих закономірностей цікаве не лише в хронобіологічному аспекті. Вони можуть

бути застосовані і в медицині, і в кріобіології.

Сезонні міграції тварин

Сезонні міграції тварин особливо чітко виявляються в місцевостях із різкою зміною умов існування від зими до літа, із суворою зимою і спекотним, посушливим літом. Це явище носить характер цілеспрямованого масового руху, хоча і не завжди буває добре помітним. Причини, що викликають сезонні міграції, завжди комплексні. Однак найбільш відчутна з них - голод.

Сезонні міграції прийнято поділяти на горизонтальні і вертикальні. При **горизонтальних міграціях** тварини переміщуються з одного місця на інше, змінюючи екологічні умови в межах типового для них ландшафту. Такі міграції властиві, наприклад, для північного оленя, котиків та інших тварин. При **вертикальних міграціях** тварини знаходять найкращі умови для харчування навесні у високогірних районах на альпійських полонинах, а восени - опускаються на передгірні пасовища. Такі переміщення характерні для мешканців гір - козлів, сарн та інших копитних.

Більшість птахів (так звані перелітні птахи) та деякі комахи з настанням холодного сезону мігрують в більш теплі природно-кліматичні зони Землі.

Сезонні міграції - один із дуже поширених способів розширення ареалів у птахів. За характером сезонних міграцій усіх птахів можна розділити на три категорії: осілих, кочових, перелітних.

Осілі - це птахи, які протягом усього року живуть на одній і тій же території. Деякі з цих птахів усе життя проводять в межах невеликої гніздової ділянки, не виходячи за її межі навіть у зимовий час. Таких птахів можна

назвати суворо осілими. У високих і помірних широтах їх вкрай мало. Майже всі вони синантропи, тобто живуть виключно поблизу поселень людини (сизий голуб, галка та інші). Інші представники цієї категорії птахів після розмноження виходять у пошуках їжі та інших сприятливих умов за межі гніздових територій і проводять зиму в найближчих її околицях. Безперервних кочівель такі види птахів не здійснюють, а живуть усю зиму більш-менш осіло, в одному або декількох пунктах (рябчик, глухар, тетерук, частина популяції сороки, ворони та інші).

Категорію **кочівних** складають птахи, які після розмноження залишають освоєну гніздову територію і до весни переміщуються, віддаляючись на десятки, сотні і навіть тисячі кілометрів. Для кочівних птахів характерна безперервність пересувань, які вони здійснюють у пошуках їжі.

У категорію **перелітних** птахів входять ті птахи, які після розмноження залишають гніздову територію і на зиму перелітають в інші, порівняно віддалені райони, що лежать як в межах гніздовий області, так і далеко за її межами. Для перелітних птахів характерні не тільки фіксовані напрямки та терміни перельоту, але й досить виразно окреслені області зимівель, в яких вони живуть більш-менш осіло або здійснюють незначні пересування у пошуках корму.

Усі види птахів, що гніздяться в межах холодних широт нашої країни, здійснюють ті чи інші сезонні переміщення. Тільки близько однієї третини цих видів обмежуються невеликими сезонними переміщеннями або кочівлею у межах тих же широт, а дві третини - здійснюють регулярні перельоти. Тобто, більшість птахів нашої країни відноситься до перелітних, наприклад, такі як грак, дрозди, качки, гуси, зяблик, польовий жайворонок, кулики, чаплі, славки, вівчарик і багато інших. При цьому близько половини видів птахів

летить зимувати в субтропіки, тропіки і навіть у помірні широти південної півкулі.

Прийнято вважати, що зменшення фотоперіоду восени впливає на інтенсивність обміну речовин. Рівень біохімічних процесів в організмі птахів до осені знижується, викликаючи необхідність пошуку місць, де довжина світлового дня дозволить вести звичний для них спосіб життя. Наприклад, перелітний птах горихвістка має влітку "робочий день", тобто період добової активності, що триває 18-20 год. Цей птах прокидається дуже рано, ще до сходу Сонця, а навесні співає серед ночі, а вдень постійно полює на комах. Але коли восени дні коротшають (взимку середній світловий день дорівнює 6 год) горихвістки починають свій переліт (в кінці вересня). Поступово вони відкочовують південніше, тобто туди, де день є довшим за ніч. Якби ці птахи залишилися у нас на зиму, то загинули б, оскільки короткого зимового дня їм не вистачило б для пошуку корму.

Іноді птахи здійснюють дуже далекі перельоти. Наприклад, лелека мігрує з Європи на південь Африки. Тонкодзьобий буревісник, який гніздується на півдні Австралії, спочатку мігрує на Японські острови і на південь Камчатки. Потім він здійснює переліт через Тихий океан на західне узбережжя Північної Америки. Далі він переміщується вздовж західного узбережжя в Південну Америку. Після цього знову перелітає через Тихий океан в Австралію. В Австралії гніздується, виводить потомство. Коли пташенята стають дорослими, цикл міграції повторюється (Рис. 12).

Про механізми навігації у птахів під час міграцій було зазначено вище (див. "Добовий біологічний годинник. Орієнтація в просторі").

Фотоперіод регулює час міграції. У всіх птахів восени перед перельотом на південь спостерігається так звана міграційна тривога. Якщо птахів у цей

час помістити в клітку, то вони час від часу намагаються злетіти в напрямку своєї міграції, наприклад, на південь. Перед міграцією вони накопичують підшкірний жир, а потім збираються в зграї. Канадський зоолог Роуен ще на початку XX ст. провів дослід на зябликах (*Fringilla coelebs*). Він помістив птахів у клітку восени, потім за допомогою штучного освітлення поступово довів тривалість дня до весняної. В результаті, коли птахів випустили, то вони полетіли не на південь, а на північ (птахи "думали", що вже прийшла весна і час повертатись з теплих країв у місця гніздування).

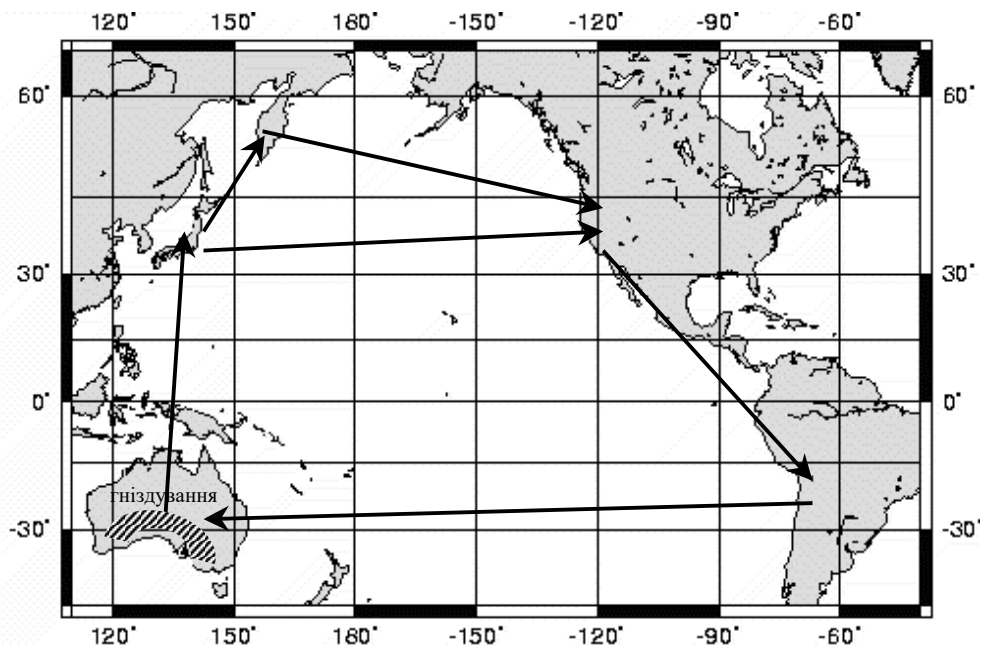


Рис. 12. Схема сезонної міграції тонкодзьобого буревісника.

Час і напрямок міграції контролюються цирканною системою організму. Наприклад, якщо кропив'янок (*Sylvia*) або вівчариків-коваликів (*Phylloscopus*) утримувати восени в клітках, то інтенсивність їхньої міграційної тривоги закономірно змінюється. Максимальна міграційна тривога

спостерігається приблизно в той же час, коли вони зазвичай перетинають Середземне море й Сахару. Різні види цих родів мають різницю в сумарній міграційній тривозі, яка корелює з дальністю міграції того чи іншого виду (чим далі від місця літнього гніздування до місця зимівлі, тим більшою є міграційна тривога). На основі подібних даних виникло припущення, що птахи не мають здатності до справжньої навігації, а знаходять місця зимівлі, рухаючись в певному напрямку певну кількість годин. Експерименти з садовими славками свідчать, що напрямок їхньої міграції може задаватись цирканною системою. При міграції ці птахи летять спочатку на південний захід, а потім на південний схід (Рис. 13). Було показано, що в клітках птахи спочатку (в серпні-вересні) намагались злітати в південно-західному напрямку, а пізніше - в південно-східному напрямку. Є дані, що зміна напрямку міграції з південного восени на північний весною ендогенно запрограмована і корегується фотоперіодом.

Як було зазначено раніше, для деяких видів комах також характерні далекі сезонні міграції. Комахи мігрують в основному з повітряними потоками. Такі міграції сприяють розселенню комах, але рідко бувають спрямованими. Можливість протистояти вітру і летіти в певному напрямку можуть мати тільки великі комахи, що добре літають. Такі, що погано літають, дрібні можуть переміщуватися в потрібному напрямку тільки невеликими перельотами і безпосередньо над покривом рослинності, де вітер слабкіший. Таке переміщення не дає їм можливості мігрувати на великі відстані.

Істотно полегшує міграцію наявність зорових орієнтирів, наприклад, темної смуги краю лісу або контурів гір. Так, відносно невеликі сезонні перельоти здійснюють деякі види сонечок, які відкочовують восени в гірські або підвищені ділянки місцевості, де іноді утворюють великі скупчення. У Каліфорнії вид сонечка *Hippodamia convergens*, що мешкає навесні в

долинах, де в цей час багато їжі, з червня відлітають в каньйони Сьєрра-Невади, де влітку прохолодніше, зберігається багато рослинності і можна знайти попелиць.

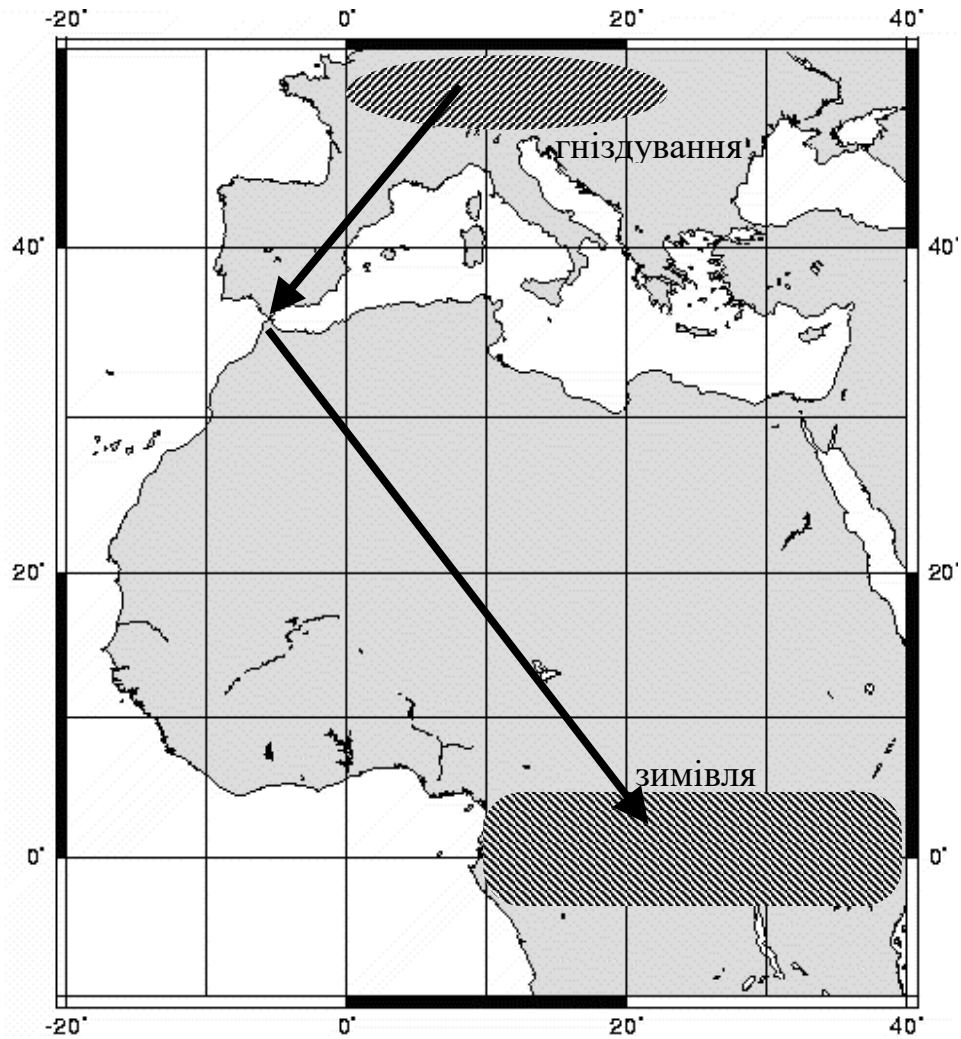


Рис. 13. Схема сезонної міграції садової славки.

Вражають сезонні тисячокілометрові міграції метелика-монарха *Danaus plexippus* L. Влітку цих метеликів можна знайти на американському континенті аж до Південної Канади, де вони успішно розмножуються, даючи

за літо ряд поколінь. Проте ці метелики не можуть пережити холодну зиму. Щосені величезні зграї метеликів, подібно до птахів, летять на південь до Мексики або ще далі, де в кількості від декількох тисяч до мільйонів особин скупчуються на окремих деревах. В цей час у них має місце затримка розвитку статевих продуктів (репродуктивна діпауза). Проте вже в лютому метелики злучаються і починають зворотний переліт на північ.

Осінні міграції в південному напрямку, але не такі далекі, спостерігаються також в інших видів метеликів і навіть клопів.

Сезонний ритм розмноження тварин

Час для розмноження у тварин повинен бути розрахований таким чином, щоб розвиток потомства відбувся в найбільш сприятливий сезон (для більшості живих організмів - це весна і літо). Оскільки природне середовище зазнає циклічних змін протягом року, то у багатьох видів виникли сезонні репродуктивні ритми. Їх значення особливо велике для тварин помірної зони, адже сезонні зміни в природі у помірній зоні найбільш сильні. У більшості тварин помірної зони сезон розмноження настає весною або на початку літа. Це дозволяє молодому поколінню найдовший час розвиватися у сприятливих умовах довкілля і пройти до осінньо-зимових холодів максимально можливий період онтогенезу. Так, наприклад, у середніх і північних широтах розмноження птахів пов'язано з порою року: зазвичай вони відкладають яйця навесні, що дає можливість пташенят дозріти, щоб протистояти зимовим умовам або витримати довгий міграційний переліт. Птахи роду *Calidris* (пісочники), що розмножуються в арктичних областях, будують гнізда і висиджують пташенят навесні, коли земля ще покрита снігом. Зазвичай пташенята вилуплюються, коли сніг тоне і в достатку

з'являються комахи, які служать для них кормом.

Як відомо, у тропічній зоні сезонні зміни довкілля не такі суттєві як у помірній зоні. Тому сезонні репродуктивні ритми у тварин тропічної зони менш виражені. Проте певні циклічні кліматичні зміни все ж відбуваються (наприклад, під час сезону дощів), що веде до існування сезонних ритмів розмноження у частини видів тропічної зони.

У видів тварин із сезонним розмноженням, як правило, один цикл репродукції на рік (*моноциклічні види*). Проте, у видів із короткими періодами ембріогенезу та вигодовування молодняка може бути декілька сезонів розмноження протягом року (*поліциклічні види*). У частини видів, які мешкають в умовах сприятливих для розмноження протягом усього року, репродуктивна активність може тривати цілий рік. Це тварини з постійним розмноженням. Зрозуміло, що це явище більше поширене в теплих широтах. Наприклад, здатність до постійного розмноження властива приматам, включаючи людину. Також тенденція до переходу від сезонного до постійного розмноження характерна для багатьох свійських видів тварин та видів, що живуть поблизу людини.

В ролі головного регулюючого фактора навколишнього середовища, який визначає час настання сезону розмноження, виступає довжина світлового дня. При досягненні довжиною світлового дня видоспецифічної тривалості починає активуватися репродуктивна система. Для тварин у цей період характерною є висока концентрація в плазмі крові гонадоліберину, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів та естрогенів. Гонади активуються, в них починається гаметогенез, і через деякий час організм стає готовим до розмноження. Починається спарювання. Далі птахи входять у стадію активної яйцекладки, а у ссавців настає період вагітності. Під час

цього періоду поступово зростає рівень пролактину в плазмі крові тварин. Високі концентрації пролактину у птахів ініціюють прояви насиджування яєць, сприяють редукції репродуктивної системи, припиненню яйцекладки. У ссавців високі концентрації пролактину підтримують стан вагітності і запобігають розвитку нових яйцеклітин. Головне завдання для тварин у цей період - виведення потомства. Це забезпечується, зокрема, відповідним співвідношенням концентрації гормонів в крові особин, які вирощують нащадків: висока концентрація пролактину, низька - гонадоліберину, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів та естрогенів. Тварини на даному етапі переходять у стан **статевої фоторефрактерності**, тобто у стан повної втрати чутливості до активуючого впливу довгого фотоперіоду. Далі настає період вигодовування потомства. Протягом цього періоду рівень концентрації плазматичного пролактину поступово знижується до мінімальних значень, що призводить до припинення його антигонотропного впливу. Якщо вид є поліциклічним, то починається новий цикл розмноження.

У сприйнятті активуючого впливу довжини світлового дня у птахів та ссавців задіяний епіфіз, який виробляє гормон мелатонін. Як відомо, світло пригнічує секрецію норадреналіну симпатичними нервовими закінченнями, тим самим знижуючи інтенсивність синтезу мелатоніну епіфізом. У темряві секреція норадреналіну підвищується, відповідно зростає і синтез мелатоніну. Час існування мелатоніну у плазмі крові складає близько 10 хвилин. Тому поступове збільшення довжини світлового дня призводить до зменшення середньодобової концентрації плазматичного мелатоніну. Зменшення концентрації мелатоніну знімає його антигонотропний вплив.

Основною функцією мелатоніну є пригнічення секреції гонадотропних гормонів аденогіпофіза. Раніше припускали, що мелатонін проявляє

свою антигонадотропну дію на рівні гіпоталамуса через синтез та секрецію гонадоліберину, або на рівні аденогіпофіза, шляхом уповільнення синтезу та секреції безпосередньо гонадотропних гормонів. Однак зараз показаний механізм дії мелатоніну шляхом пригнічення дії гонадоліберину на гонадотропні клітини аденогіпофіза.

Регуляція секреції фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів гонадоліберином відбувається у дві стадії. Під час “швидкої” стадії має місце стимуляція екзоцитозу гормоновмісних гранул із цитоплазми гонадотропів. “Повільна” стадія взаємодії полягає у зміні експресії генів, що кодують дані гормони. Зв'язування гонадоліберину із рецептором на плазматичній мембрані призводить до утворення інозитол-3-фосфату. Інозитол-3-фосфат через ряд проміжних продуктів стимулює фосфорилування каналів для іонів кальцію, розташованих у мембрані ендоплазматичного ретикулума. Збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію призводить до активації аденілатциклази. В результаті активності останньої збільшується концентрація внутрішньоклітинного цАМФ, який, зв'язуючись зі специфічними білками плазматичної мембрани, відкриває канали для іонів натрію. Іони натрію за градієнтом концентрації проникають у цитоплазму клітини, викликаючи, таким чином, деполяризацію. Деполяризація плазматичної мембрани призводить до активації потенціал-залежних каналів для кальцію, що в свою чергу призводить до проникнення іонів кальцію всередину клітини за градієнтом концентрації із міжклітинної речовини. Все це спричиняє різке підвищення концентрації цитоплазматичного кальцію, що безпосередньо викликає екзоцитоз гормоновмісних гранул. У такий спосіб відбувається стимуляція гонадоліберином секреції гонадотропних гормонів.

Дія мелатоніну спрямована на пригнічення ефектів гонадоліберину через недопущення підвищення концентрації іонів кальцію в

цитоплазмі гонадотропів. Зв'язування мелатоніну з рецептором призводить до пригнічення аденілатциклази, фосфоліпази С, каналів для іонів кальцію в ендоплазматичній сітці, натрій-кальцієвої АТФази плазматичної мембрани гонадотропів. У результаті пригнічення аденілатциклази та натрій-кальцієвої АТФази попереджається деполяризація мембрани іонами натрію, в результаті чого потенціал-залежні кальцієві канали не активуються та іони кальцію не потрапляють до цитоплазми із міжклітинного простору. Пригнічення фосфоліпази С та кальцієвих каналів призводить до попередження вивільнення кальцію із ендоплазматичної сітки. Результатом попередження зростання концентрації іонів кальцію у цитоплазмі гонадотропів, викликаного дією гонадоліберину, призводить до відсутності стимуляції екзоцитозу гормоновмісних гранул із фолікулостимулюючим та лютеїнізуючим гормонами.

Ці процеси мають місце тільки при підвищеній концентрації мелатоніну в плазмі крові тварин, тобто у нічний період. Вдень, при дії світла концентрація плазматичного мелатоніну знижується, що знімає його пригнічувальну дію на секрецію гонадотропних гормонів. За відсутності мелатоніну гонадоліберин стимулює синтез та секрецію фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів за описаним вище механізмом. Таким чином, рівень концентрації плазматичного мелатоніну є певним перемикачем активності ендокринної системи, яка регулює репродуктивні функції організму. Даний феномен лежить в основі регуляції процесів сезонної репродуктивної активності птахів та ссавців.

Реакції організму на зміни фотоперіоду можуть бути прискорені або модифіковані іншими факторами середовища, такими як температура, якість їжі, наявність у ній певних хімічних речовин. У дослідженнях на джунгарських хом'ячках було встановлено, що температура середовища здійснює

істотний вплив на дію критичної довжини світлового дня. **Критичний фотоперіод**, тобто тривалість світлового періоду, при якому відбувається зміна морфофізіологічних наслідків впливу довгого дня на прояви дії короткого дня, складає у джунгарського хом'ячка 13 годин. Було встановлено, що у тварин, які утримувались при 22°C, має місце аналогічний критичний фотоперіод для розвитку сім'яників тривалістю 13 годин. Але якщо хом'ячків утримувати при 5°C, то критичний фотоперіод збільшувався до 15 годин. Тобто, в залежності від температури середовища, один і той же фотоперіод інтерпретується тваринами по-різному. В результаті такої інтеграції сигналів формується певна фотоперіодична відповідь. Механізм цієї інтеграції залишається невідомим. Але циркадний годинник як основа для визначення тривалості фотоперіоду, скоріш за все, залишається незмінним. Так, ритми добової активності тварин при світло-темновому циклі 14с:10т, при якому ріст гонад стимулюється в теплі та пригнічується у холоді, були однаковими при обох температурах. З еколого-фізіологічної точки зору температурна залежність, яка спостерігається у суворо фотоперіодичних видів, створює основи для лабільного реагування на сезонні зміни довкілля. Температурна модифікація критичного фотоперіоду дозволяє регулювати тривалість репродуктивного сезону, не змінюючи при цьому механізм вимірювання фотоперіоду та його чутливість.

Як було зазначено раніше, для більшості тварин, що мешкають у високих і помірних широтах, закінчення сезону розмноження визначається розвитком фоторефрактерності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, тобто втратою нею чутливості до стимулюючого впливу довгого фотоперіоду. Механізми виникнення фоторефрактерності на сьогодні до кінця не вивчені. Однією з причин фоторефрактерності можливо є висока концентрація пролактину. Адаптаційне значення фоторефрактерності полягає в тому, щоб

не допустити активації гонад наприкінці сприятливого сезону (як правило, друга половина літа чи початок осені), коли часу для вирощування молодняка вже недостатньо.

У різних видів тварин довжина світлового дня необхідна для активації репродуктивної системи видоспецифічна. Відповідно варіює і час їхнього розмноження протягом весняно-літнього сезону. Показано, що це сильно залежить від екології виду. Наприклад, у сизого голуба стимуляція гонад здійснюється 9-годинним фотоперіодом, розмноження починається рано. Може бути 2-3 цикли за рік, оскільки особини даного виду живляться насінням злаків-бур'янів, які є завжди з весни до осені. У голуба-припутня (*Columba palumbus*) стимуляція гонад здійснюється 11-годинним фотоперіодом, розмноження починається в травні, оскільки живиться цей птах насінням тих злаків, які пізно досягають. У міського голуба немає чіткої сезонності розмноження (хоча трохи активніше він навесні), оскільки їжа є завжди на міських смітниках.

У деяких видів тварин спостерігається діпауза в розвитку зиготи. Як правило, таке явище характерне у випадку, якщо спарювання та запліднення відбуваються восени, потомство має народитись навесні, а ембріогенез занадто короткий (коротший, ніж період часу між періодом спарювання та найбільш сприятливим періодом для народження нащадків). Наприклад, подібне явище має місце у косуль, оленів, норки, куниці, соболя, тюленів, ведмедів, борсуків.

Сезонні ритми людини

На сьогоднішній день у людини виявлено кілька десятків сезонних

ритмів фізіологічних процесів, психологічного й емоційного стану. Існує тенденція до відкриття нових сезонних ритмів. Однак сезонні циклічні коливання процесів, що відбуваються в людському організмі, простежити важче, ніж добові, оскільки в різних кліматичних умовах (на півночі і півдні, в горах і на рівнинах, на морських узбережжях) вони протікають по-різному.

Сезонні ритми проявляються у зміні рівнів і амплітуди коливань різних фізіологічних і патологічних процесів. Пік сезонних загострень залежить від кліматичного поясу. Описані сезонні коливання артеріального тиску, агрегації тромбоцитів у плазмі крові, ліпідного обміну, імунореактивності, толерантності до глюкози, чутливості до різних лікарських і токсичних речовин. Так, за численними спостереженнями медиків, в одному з південних районів Росії (Сочі) вміст гемоглобіну і кількість еритроцитів, а також максимальний і мінімальний тиск крові в холодний період року зростають у людей на 15 - 20% у порівнянні з теплою порою. Дослідження, проведені в іншому південному, але континентальному районі (Ташкент), показали, що частота пульсу у жінок і чоловіків неоднаково реагує на сезонні зміни доквілля: у перших влітку вона менше, ніж взимку, навесні і восени, а у других - навпаки. Кількість еритроцитів тут у жінок в літній час буває меншою, ніж взимку, а у чоловіків - більшою, ніж в холодний період року. Кількість гемоглобіну у жінок більша в літній час, а у чоловіків - взимку. Причина цього явища поки що незрозуміла.

Багаторічні спостереження в зоні помірно теплого клімату (Київ) привели до висновку, що у постійно проживаючих тут чоловіків максимум гемоглобіну в крові буває на початку весни (в березні), а у жінок - в розпалі зими (в січні); мінімум у перших - в серпні, у других - в липні. В умовах півночі найбільший відсоток гемоглобіну в крові мешканців знайдений в літні місяці,

а найменший - взимку і на початку весни.

Циклічні коливання протягом року властиві і чутливості шкіри людини до ультрафіолетових променів: взимку вона більша, ніж влітку, і, за деякими даними, на півдні вона менша, ніж на півночі. Великий експериментальний матеріал підтверджує також, що гірські умови в усі сезони року сповільнюють швидкість осідання еритроцитів крові (тобто зменшують ШОЕ). Цей процес пов'язаний з дією багатьох факторів, серед яких має значення і сонячна радіація, підвищена в горах у зв'язку з розрідженістю повітря і зменшенням товщі атмосфери.

Сезонні коливання характерні для частоти багатьох захворювань: виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, ревматизму, бронхіальної астми, епілепсії, деяких психічних розладів. Відомо, що запалення легенів, плеврит, бронхіт, грип, ангіна частіше бувають у холодну пору року, коли під дією різких знижень температури зменшується стійкість організму до хвороботворних мікроорганізмів. Серцево-судинні захворювання, наприклад, гіпертонічна хвороба, стенокардія, загострюються також у холодну пору року. Туберкульоз легень важче протікає навесні. З'ясовано також, що рак шкіри найчастіше вражає людей, які мешкають у теплих країнах, причому в найспекотливіші місяці року, що, мабуть, є наслідком надмірної дії на шкіру ультрафіолетових променів.

Існують також сезонні коливання росту (максимальна швидкість росту весною і на початку літа), прибавки ваги тіла (спостерігаються два максимуми: весною і осінню), параметрів дихання (вміст CO₂), розвитку скелету, рівнів гормонів (наприклад, максимальний рівень кортикостероїдів зимою, але не завжди; він, очевидно, пов'язаний з холодним стресом).

Має місце також сезонний ритм смертності (найвищий зимою і

ранньою весною і не залежить від широти). Амплітуда цього ритму залежить від географічної широти (максимальна - на 40°пн. ш.). Зміна максимуму з січня на липень відбувається не на екваторі, а приблизно на 10°пн.ш., що, мабуть, пов'язано з метеоумовами. Сезонний ритм самогубств схожий з сезонним ритмом смертності, але максимум спостерігається не в січні, а в травні. Також існує сезонний ритм кількості запліднень [являє собою зміщений за фазою на 9 місяців ритм народжуваності (максимум залежить від географічної широти: від 40°пн.ш. до 20-25°пн.ш. максимум спостерігається все раніше; амплітуда є найвищою на 20-25°пн.ш.).

Середньоденна кількість смертей від інфаркту міокарда є мінімальною в серпні-вересні, максимум припадає на зимові місяці.

Загальна калорійність їжі зростає в осінньо-зимовий період. Причому влітку збільшується споживання вуглеводів, а взимку - жирів. Останнє призводить до зростання в крові загальних ліпідів, тригліцеридів і вільних жирів.

Інтенсивність енергетичного обміну більша в зимово-весняний період у порівнянні з літом, а тепловіддача з поверхні шкіри має зворотну спрямованість. У залежності від сезону року відзначається значна різниця в терморегуляторній реакції організму на теплове і холодове навантаження. Стійкість по відношенню до теплових навантажень зростає влітку, а взимку зменшується.

Є численні дані про сезонні зміни в нейроендокринній системі тварин. Так, активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи максимальна у весняні місяці. У цей же час зростає концентрація в крові тропних гормонів гіпофіза. Активність щитовидної залози збільшується в зимові місяці. Глюкокортикоїдна функція надниркових залоз мінімальна

влітку, тоді як активність симпатoadреналової системи має пік у зимові місяці.

Сезонну динаміку репродуктивної функції у людини пов'язують з фотоперіодизмом. З подовженням ночі відбувається збільшення вироблення мелатоніну епіфізом, який, у свою чергу, призводить до пригнічення гонадотропної функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи.

Згідно з численними спостереженнями, функціональна активність серцево-судинної системи вища у весняні місяці. Це проявляється в більш високих показниках частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, скоротливої функції міокарда. Комплексні дослідження кровообігу, дихання і крові свідчать, що сезонні коливання характерні для кисневотранспортної системи організму і визначаються коливаннями інтенсивності енергетичного обміну.

Сезонні коливання інтенсивності енергетичного обміну та активності нейроендокринної системи викликають закономірні коливання в діяльності різних фізіологічних систем організму. Спостереження за станом і поведінкою людини виявляють сезонні зміни працездатності. Так, рівень фізичної працездатності мінімальний взимку і максимальний в кінці літа й на початку осені.

На сезонні ритми людини великий вплив мають соціально-культурні фактори. Останні десятиріччя спостерігається зменшення амплітуди багатьох сезонних ритмів, що пов'язують з "віддаленням" людей від природи в результаті індустріалізації та урбанізації. Наприклад, на територіях з малим рівнем урбанізації і низьким рівнем життя спостерігається значно вища амплітуда ритму народжуваності.

На характер сезонних ритмів людини можуть впливати і сезонні зміни способу життя. Наприклад, в сільській місцевості майже вся діяльність людей підпорядкована сезонним змінам: посів, збирання врожаю і т. п. Тобто, частина їхніх сезонних ритмів не є справді сезонними (наприклад, зниження певних фізіологічних показників зимою може бути обумовлене менш рухливим способом життя зимою; а якби така людина зимою рухалась так само, як і літом, то ці параметри не зазнавали б сезонних змін).

При переїзді людей з однієї півкулі Землі в іншу в перші декілька років частина сезонних ритмів відбувається по-старому, або ж спостерігаються проміжні варіанти.

Фотоперіодизм та механізми його регуляції

Отже, рослини і тварини можуть вимірювати довжину дня і/або ночі, тобто, певні події в їхньому житті відбуваються (запускаються) при певній тривалості дня і ночі (фотоперіодизм). Так виникають сезонні ритми.

Є два погляди щодо навколорічних ритмів: 1) навколорічні ритми виникають на основі добових ритмів; 2) навколорічні ритми є незалежними.

Для пояснення механізму фотоперіодичної реакції висунуті такі гіпотези: 1) модель множення періоду циркадних ритмів; 2) модель "пісочного годинника"; 3) модель зовнішнього збігу; 4) модель внутрішнього збігу.

Стосовно ступеня ендогенності й незалежності навколорічних ритмів - дивись вище розділ "Властивості сезонних ритмів".

Відповідно до **моделі множення періоду** циркадних ритмів

цирканнуальний (навколорічний) ритм виникає внаслідок множення [наприклад, на 365 (кількість днів у році)] періоду добового ритму. В цьому випадку період річного ритму залежить від періоду добового ритму. Тому в експериментах при зменшенні періоду добових ритмів мав би зменшуватись й період річного ритму (наприклад, при штучній 22-годинній добі мав би бути $22 \times 365 = 8030$ - годинний рік), але це не підтверджується експериментально. Тому гіпотеза малоїмовірна.

Модель "пісочного годинника" проголошує, що тривалість дня або ночі вимірюється якимось процесом (наприклад, якоюсь біохімічною реакцією), що запускається при переході від світла до темряви або при переході від темряви до світла. В результаті чим довшим буде день (чи ніч), тим більша буде тривалість цього процесу і тим більше продукту даного процесу утвориться (наприклад, кількість речовини, що утворюється в результаті цієї біохімічної реакції). Модель "пісочного годинника" начебто підтвердилась при дослідженні деяких видів комах і нижчих хребетних (у попелиць, ящірки *Anolis*). Але для більшості живих організмів ця модель не підтверджується.

Модель зовнішнього збігу проголошує, що існує добовий ритм чутливості організму до світла і що цей ритм синхронізується циклами світло-темрява (тобто, кожний раз при переході від темряви до світла цей внутрішній ритм виставляється в певну одну й ту ж фазу). Певні фази цього внутрішнього ритму є фоточутливими. Якась фотоперіодична реакція буде запущена, як тільки світло потрапить на фоточутливу стадію (Рис. 14).

У пізніших версіях цієї моделі є уточнення, що для індукції фотоперіодичної реакції певна фаза якогось внутрішнього циркадного ритму повинна потрапити на світлий період доби (або в іншому варіанті - на темний

період доби).

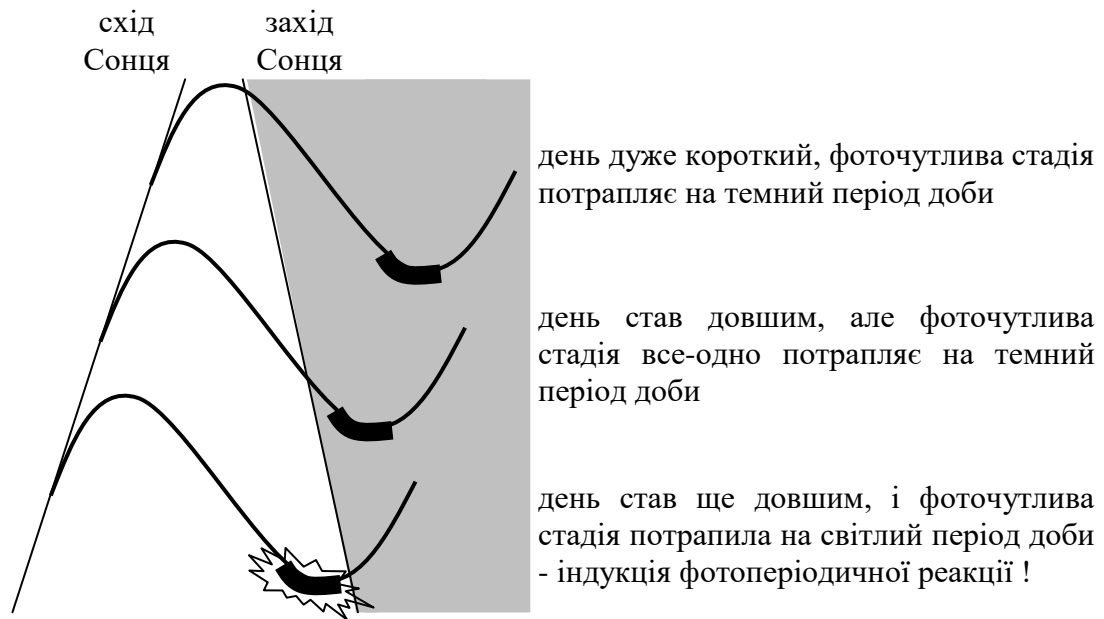


Рис. 14. Модель зовнішнього збігу.

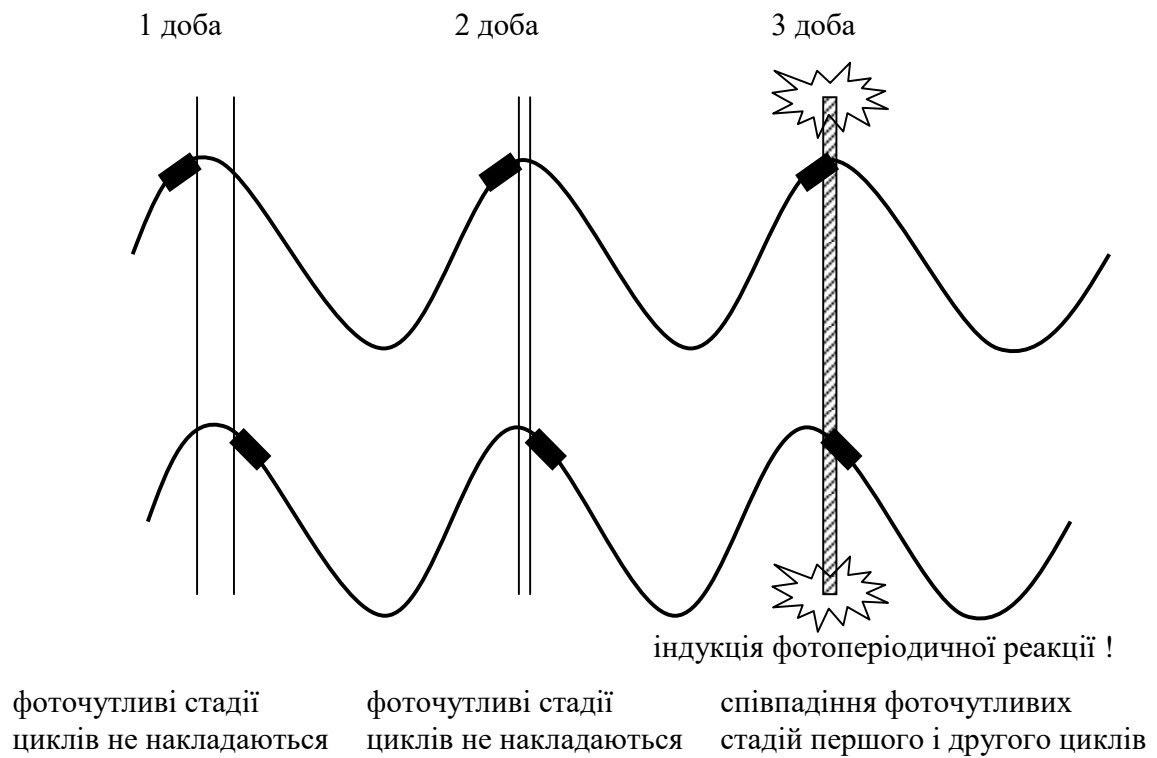


Рис. 15. Модель внутрішнього збігу.

Модель внутрішнього збігу припускає, що для індукції тієї чи іншої фотоперіодичної реакції потрібне певне співвідношення між фазами двох (або більше) внутрішніх циркадних осциляторів, які мають дещо різні періоди коливань (Рис. 15).

Моделі зовнішнього та внутрішнього збігу краще ніж інші моделі узгоджуються з результатами експериментальних досліджень.

Механізми регуляції сезонних біоритмів

Механізми регуляції сезонних біоритмів вивчені гірше, ніж добових.

Прийнято вважати, що **у рослин** вимірюється не довжина дня, а довжина ночі. Тому рослини "довгого дня" правильніше називати рослинами "короткої ночі", а рослини "короткого дня" - рослинами "довгої ночі". У досліджах було показано, що в рослин існує внутрішній годинник, осцилятор із 24-годинною періодичністю. Рослина умовно поділяє добу на дві фази: світлову (фотофільну) і темнову (скотофільну). Світло повинне потрапляти на світлову фазу циклу, а темрява - на темнову. Довжина дня контролюється шляхом порівняння фази осцилятора і світлових стимулів.

Біохімічною основою фотоперіодизму є фоторецепторні пігменти, локалізовані в листках рослин. Найбільш вивченим серед них є фітохром. Він чутливий до червоного та далекого червоного світла. Багато процесів контролюється ближнім ультрафіолетом та синім світлом, за рецепцію якого відповідають криптохром і фототропін. Зокрема, синє світло є виключно важливим для фототропізму. Вловлювання квантів світла відповідними фотохромами веде до змін у синтезі та виведенні фітогормонів (ауксинів, цитокінінів та інших). А фітогормони, в свою чергу, регулюють різні сторони

життєдіяльності рослини.

Крім того існують роботи щодо вивчення генів, які беруть участь у процесах цвітіння. Так досліджено, що у певний час року рослини виробляють білок, який кодується геном FLOWERING LOCUS T (FT), що індукує цвітіння. Білок синтезується в листках і потім переміщується в апекси пагонів, де клітини ще не диференційовані і невідомо, які бруньки, листові або квіткові, з них у подальшому будуть утворюватися. У апексах пагонів цей білок дає початок молекулярним змінам на клітинному рівні, тобто перемикає апікальні ділянки з вегетативного розмноження на цвітіння.

У рослини *Arabidopsis* вирішальне значення для індукції цвітіння має специфічна експресія білка CONSTANS (CO) протягом світлового часу доби. З цим білком взаємодіє інший, FLAVIN-BINDING KELCH REPEAT F-BOX1 (FKF1), стабілізуючий білок CO в умовах довгого світлового дня. FKF1 грає роль фоторецептора і взаємодіє з CO, а синя частина спектра сонячного світла підсилює цю взаємодію. Крім того, FKF1 одночасно усуває CYCLING DOF FACTOR1 (CDF1), який пригнічує транскрипцію CO і FT. Разом з регуляцією транскрипції CO білок FKF1 через кілька попереджувальних механізмів регулює і індукцію мРНК FT, що дозволяє точно контролювати терміни цвітіння.

У комах регуляція сезонних ритмів здійснюється головним надглотковим ганглієм. У комах має бути система вимірювання довжини дня (чи ночі), "лічильник" фотоперіодів і ефекторна система (для проведення інформації про фотоперіод до відповідних виконавчих органів). Для індукції діапаузи у частини комах пригнічується утворення нейросекреторними клітинами прототакотропного гормону, в результаті не утворюється екдізон. Проте детально гормональні механізми регуляції сезонних ритмів у комах

маловивчені.

У хребетних найкраще ці питання вивчені у ссавців та птахів. Мабуть, сезонні ритми (як і добові) у цих тварин регулюються системою: супрахіазматичне ядро гіпоталамуса - епіфіз (через виділення гормону мелатоніну) (механізм детально описаний у розділі: "Нейроендокринний контроль добових ритмів" - у хребетних). Припускається, що сезонні ритми можуть регулюватись середньодобовою концентрацією мелатоніну. Взимку, коли ночі довгі, мелатоніну за добу, зрозуміло, утвориться більше, ніж влітку, коли ночі короткі. Ті чи інші сезонні процеси запускаються при певній середньодобовій концентрації мелатоніну.

Наприклад, мелатонін має гальмівний вплив на репродуктивну систему. Тому взимку, коли ночі довгі і мелатоніну за добу утворюється багато, репродуктивна система неактивна. Навесні ночі стають коротшими, середньодобова концентрація мелатоніну відповідно зменшується, і нарешті при певній тривалості дня стає недостатньою, щоб гальмувати репродуктивну систему. Репродуктивна система активується, і у даного виду настає період розмноження.

БАГАТОРІЧНІ РИТМИ ТА МЕГАРИТМИ

11-річний ритм Сонячної активності

До багаторічних ритмів можна, наприклад, віднести 11-річний ритм, який пов'язаний із приблизно 11-річним ритмом Сонячної активності. Цей ритм виявлений у багатьох живих організмів, у тому числі, і в людини.

Вперше на вплив 11-річних циклів активності Сонця на живий світ звернув увагу, мабуть, астроном А. Дуглас, який помітив, що на зрізах секвої, що живе тисячі років (досліджений зріз дерева, вік якого 3200 років), зазвичай чергуються: 11 річні кільця швидкого зростання (великої товщини) і 11 кілець повільного зростання (тонкі).

Запитання про чутливість **мешканців водного середовища** до перепадів сонячної активності являє собою особливий інтерес. З одного боку, це середовище характеризується своїм набором важливих екологічних параметрів. З іншого боку, деякі риби володіють електрорецепторами такої високої чутливості, що, ймовірно, повинні відчувати природні електромагнітні збурення, зумовлені сонячною активністю. На сьогоднішній день сприйняття деякими рибами електричних струмів, що індуковані геомагнітними збурюваннями доведено спеціальними експериментами.

Як відомо, із підвищенням сонячної магнітної активності так звані “наведені” струми (їх називають телуричними) суттєво зростають біля берегової зони. Вважають, що багатьом риbam неприємно знаходитись в такий час на мілководді, і рибні зграї відходять у відкрите море. Такі міграції повинні відбиватися на статистиці промислового риболовства. Дійсно, для річних уловів оселедця в Норвежському морі зв'язок із магнітною активністю

добре помітний. Цілком можливо, що саме з цією причиною пов'язані зміни річних уловів краба на західному побережжі США. Улови регулярно зростають в час максимумів чисел Вольфа. Схожі закономірності відомі і для прісноводних басейнів. Улови горбуші на Амурі також зростають в роки максимуму сонячної активності.

Раковини молюсків є чудовими реєструвальними структурами, подібними до кілець дерев. Ритміка сонячної активності відбивається на їх прирості цілком визначено. Це добре помітно на змінах приросту раковин мідій Граяна, що мешкають в Японському морі. Варіації в темпах росту молюсків відбуваються синхронно в різних районах. Найбільший приріст фіксується саме в мінімум активності Сонця.

Єдиним фізичним агентом Сонця, який здатний справляти вплив на молюсків і інших гідробіонтів крізь товщу морської води, є радіохвилі дуже великої довжини (електромагнітні коливання в діапазоні вкрай низьких частот). Показано, що гідробіонти демонструють вкрай високу чутливість до змін електромагнітного поля в діапазоні наднизьких частот і використовують їх в якості зовнішнього сигналу про стан метеорологічної ситуації. Одночасно з цим реакція гідробіонтів на зміну геомагнітного оточення є неминучим наслідком високої чутливості морських мешканців.

У численних дослідах достовірно було показано, що в залежності від орієнтації *личинок дрозофіли* щодо напрямку магнітного поля змінюється співвідношення між статями в ту або іншу сторону. Так, якщо яйця під час кладки орієнтовані головним відділом зародка у напрямку на геомагнітну північ, то чоловічих особин в новому поколінні буде більше, ніж жіночих. А якщо яйця будуть орієнтовані в протилежному напрямку (тобто на магнітний південь), то в новому поколінні будуть переважати особини жіночої статі.

Таким чином, можна досить нехитрим способом міняти співвідношення між статями комах дрозоділ. Але головний висновок з цих дослідів полягає в тому, що магнітне поле безпосередньо впливає на генетичний апарат тварин.

Ще однією групою живих організмів, на яких вивчався вплив сонячної активності, були птахи. Історично склалось так, що **вплив сонячної активності на поведінку птахів** було вперше виявлено давно, але доведено на початку ХХ століття. Загальновідомо, що навігаційний апарат в деяких птахів (голуби, чайки, нічні мігранти, що належать до Горобиних) є прикладом дивовижної функціональної досконалості. Голуби здатні повертатися до рідного голубника за сотні кілометрів із незнайомої місцевості навіть вночі. Ця їхня здатність є предметом дослідження впродовж тривалого часу. Було встановлено, що навігаційний апарат птахів при геліофізичних збуреннях нормально діяти не може. Також було досліджено, що помилки в прокладанні курсу з'являються вже при помірному геомагнітному збуренні і виявляються найбільшими при сильних магнітних бурях. Ця залежність отримана окремо для нічного і денного часу. По мірі збільшення чисел Вольфа навігаційний апарат працює все гірше.

Цікаво, що аналогічний ефект спостерігається і в деяких комах. Медоносні бджоли можуть відлітати від вулика на п'ять кілометрів. Під час геомагнітних збурень середній час польоту по цій трасі значно зростає.

Якщо геліофізичні збурення заважають нормальній навігації птахів, то доцільно очікувати, що в цей час могли б змінюватися і інші показники їх нервової системи. Такі очікування виправдовуються: було, наприклад, виявлено, що при зростанні геомагнітної активності параметри виробленого у голубів умовного рефлексу дійсно погіршуються.

До сьогоднішнього часу накопичені дані, які вказують на те, що

безпосереднім діючим фізичним фактором, який дезорганізує роботу навігаційної системи є все ті ж електромагнітні наднизькі поля. Було помічено, що птахи одразу ж втрачають орієнтацію, якщо опиняються недалеко від працюючої антени зв'язку із зануреними атомними підводними човнами, яка використовує схожі частоти.

Крім того, протягом майже двох століть дослідники займаються проблемою впливу сонячної активності на динаміку чисельності популяції тварин. Відносно механізмів даного впливу серед дослідників існує дві основні точки зору. Одні вважають, що компоненти сонячної активності впливають на живі організми опосередковано через зміну кліматичних умов. Інші вважають, що цей вплив є безпосереднім на певні фізіологічні системи живих організмів. Так, у роботі К.Л. Кравченка та співавторів показана достовірна залежність чисельності популяцій дроздофіли від рівня сонячної активності.

Вплив сонячної активності та магнітних бур на людину

В останні роки все частіше обговорюється питання про сонячну активність, магнітні бурі і їхній вплив на людей. Магнітне поле планет (у тому числі Землі) служить захистом від сонячного вітру, але частина заряджених часток все ж здатна проникати всередину магнітосфери Землі. Це відбувається в основному у високих широтах, де знаходяться дві так звані "лійки": одна в Північній, інша в Південній півкулях. Взаємодія цих заряджених часток з атомами і молекулами атмосферних газів викликає світіння, що називається полярним сяйвом. Енергія, що приходить у вигляді цих часток, далі розподіляється в різних процесах навколо всієї земної кулі, у результаті чого відбуваються зміни в атмосфері й іоносфері на всіх широтах і

довготах. Існує значне різноманіття наслідків вторгнення часток сонячного вітру в залежності від регіону.

Хвильове випромінювання Сонця поширюється прямолінійно зі швидкістю 300 тис. км/с і доходить до Землі приблизно за 8 хвилин. Молекули й атоми атмосферних газів поглинають і розсіюють хвильове випромінювання Сонця вибірково (на визначених частотах). Періодично, з ритмом приблизно 11 років, відбувається посилення сонячної активності: виникають сонячні плями, хромосферні спалахи, протуберанці в короні Сонця. У цей час підсилюється хвильове сонячне випромінювання на різних частотах, із сонячної атмосфери викидаються в міжпланетний простір потоки електронів, протонів, ядер гелію, енергія і швидкість яких набагато більші, ніж енергія і швидкість часток сонячного вітру. Цей потік часток поширюється в міжпланетному просторі на зразок поршня. Через визначений час (12-24 години) цей потік досягає орбіти Землі. Під його тиском магнітосфера Землі на денній стороні стискується в 2 рази і більше (з 10 радіусів Землі в нормі до 3-4-х), що веде до збільшення напруженості магнітного поля Землі. Так починається світова магнітна буря.

Період, коли магнітне поле збільшується, називається початковою фазою магнітної бурі і продовжується 4-6 годин. Далі магнітне поле повертається до норми, а потім його величина починає зменшуватися, тому що поршень сонячного корпускулярного потоку вже пройшов за межі Земної магнітосфери, а процеси всередині самої магнітосфери привели до зменшення напруженості магнітного поля. Цей період зниженого магнітного поля називається головною фазою світової магнітної бурі і триває 10-15 годин. Після головної фази магнітної бурі триває відбудовна фаза (кілька годин), коли магнітне поле Землі відновлює свою величину.

За останні роки стало зрозуміло, що на людину діє цілий ряд космічних факторів, що викликають зміни в магнітосфері планети в результаті впливу на неї сонячних корпускулярних потоків, а саме: інфразвук, мікропульсації, ультрафіолетове випромінювання.

Інфразвук представляє собою акустичні коливання дуже низької частоти. Він виникає в областях полярних сьайв, у високих широтах і поширюється на всі широти і довготи, тобто є глобальним явищем. Через 4-6 годин від початку світової магнітної бурі плавно збільшується амплітуда коливань на середніх широтах. Після досягнення максимуму вона поступово зменшується протягом декількох годин. Інфразвук генерується не тільки при полярних сьайвах, але й при ураганах, землетрусах, вулканічних виверженнях так, що в атмосфері існує постійне тло цих коливань, на яке накладаються коливання, пов'язані з магнітною бурєю.

Мікропульсації - це короткоперіодичні коливання магнітного поля Землі з частотами від декількох герців до декількох кГц. Мікропульсації з частотою від 0,01 до 10 Гц діють на біологічні системи, зокрема на нервову систему людини (2-3 Гц), збільшуючи час реакції на сигнал; впливають на психіку (1 Гц), викликаючи тугу без видимих причин, страх, паніку. З ними також пов'язують збільшення частоти захворюваності й ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Також у цей час змінюється інтенсивність ультрафіолетового випромінювання, що приходить до поверхні Землі через зміну озонового шару у високих широтах у результаті дії на нього прискорених часток.

Потоки, що викидаються із Сонця, дуже різноманітні. Різні й умови в міжпланетному просторі, через які вони проходять. Тому немає цілком однакових магнітних бур. Кожна відрізняється не тільки силою,

інтенсивністю, але й особливостями розвитку окремих процесів.

Вплив сонячної активності на виникнення захворювань встановив ще в 20-х роках Д.Л. Чижевський. Його вважають основоположником науки геліобіології. З тих пір проводяться дослідження, накопичуються наукові дані, що підтверджують вплив сонячних і магнітних бур на здоров'я людини. Помічено, що погіршення стану хворих максимально виявляється, по-перше, відразу після сонячного спалаху і, по-друге, з початком магнітної бурі. Це пов'язано з тим, що приблизно через 8 хвилин від початку сонячного спалаху сонячне світло (а також рентгенівське випромінювання) досягають атмосфери Землі і викликають там процеси, що впливають на функціонування організму, а приблизно через добу починається сама магнітосферна буря Землі.

З усіх захворювань, що підвладні впливу магнітних бур, виділяються серцево-судинні, оскільки їхній зв'язок із сонячною і магнітною активністю є найбільш очевидним. Проводилися зіставлення залежності кількості різних серцево-судинних захворювань від багатьох факторів зовнішнього середовища (атмосферний тиск, температура повітря, опади, хмарність, іонізація, радіаційний режим і так далі), але достовірний і стійкий зв'язок серцево-судинних захворювань виявляється саме з хромосферними спалахами і геомагнітними бурями.

Під час магнітних бур виявлялися суб'єктивні симптоми погіршення стану хворих, зростали випадки підвищення артеріального тиску, погіршувався коронарний кровообіг, що супроводжувалося негативною динамікою ЕКГ. Дослідження показали, що в день, коли на Сонці відбувається спалах, кількість випадків інфаркту міокарда збільшується. Вона досягає максимуму наступного дня після спалаху (приблизно в 2 рази більше

в порівнянні з магнітоспокійними днями). У цей же день починається магнітосферна буря, викликана спалахом.

Дослідження серцевого ритму показали, що слабкі збурювання магнітного поля Землі не викликали збільшення числа порушень серцевого ритму. Але в дні з помірними і сильними геомагнітними бурями порушення ритму серця відбуваються частіше, ніж при відсутності магнітних бур. Це відноситься як до спостережень у стані спокою, так і при фізичних навантаженнях.

Спостереження за хворими на гіпертонічну хворобу свідчать, що частина з них реагувала за добу до настання магнітної бурі. Інші почували погіршення самопочуття на початку, в середині чи по закінченні геомагнітної бурі. На початку і протягом бурі збільшувався систолічний тиск (приблизно на 10-20 %). Іноді наприкінці, а також упродовж першої доби після її закінчення збільшувався як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск. Тільки на другу добу після бурі артеріальний тиск у хворих стабілізувався.

Проведені дослідження показали, що найбільш згубно на хворих діє буря в її початковий період. Аналіз численних медичних даних вивів також сезонний хід погіршення здоров'я під час магнітних бур; він характеризується найбільшим погіршенням у весняне рівнодення, коли збільшується число і тяжкість судинних катастроф (зокрема, інфарктів міокарда).

Виявлено зв'язок сонячної активності з функціонуванням інших систем організму, з онкозахворюваннями. Зокрема, вивчалася захворюваність на рак у Туркменії за час одного циклу сонячної активності. Було встановлено, що в роки зниження сонячної активності захворюваність на злоякісні пухлини зростала. Найбільша захворюваність на рак мала місце в період спокійного Сонця, найменша - при найвищій сонячній активності. Припускають, що це

пов'язано з гальмівною дією сонячної активності на малодиференційовані клітинні елементи, у тому числі на ракові клітини. При цьому наш кістковий мозок надійно захищений кістковою тканиною. Оскільки відомо, що ДНК поглинає в ультрафіолетовому спектрі, відповідно, порушується процес мітозу, і пухлина, принаймні, не так швидко росте. Пригнічувальний вплив сонячної активності на трансформовані клітини можна також пояснити деякими складними каскадами, що запускаються різними формами вітаміну Д. Але в роки підвищеної сонячної активності спостерігається більша частота онкозахворювань шкіри, зокрема, меланом.

Дослідженнями в різних країнах на великому фактичному матеріалі було показано, що кількість нещасних випадків і травматизму на транспорті збільшується під час сонячних і магнітних бур, що пояснюється змінами в роботі центральної нервової системи. При цьому збільшується час реакції на зовнішні світловий і звуковий сигнали, з'являється загальмованість, повільність, погіршується кмітливість, збільшується ймовірність прийняття невірних рішень.

Проводилися спостереження впливу магнітних і сонячних бур на хворих із психічними захворюваннями, зокрема, маніакально-депресивним синдромом. Було встановлено, що в них при високій сонячній активності переважали маніакальні фази, а при низькій - депресивні. Прослідковувався чіткий зв'язок між частотою звернень до психіатричних лікарень і збуреністю магнітного поля Землі. У такі дні збільшується кількість випадків суїциду. Також виявлено сильний кореляційний зв'язок ризику захворювання на шизофренію з рівнем сонячної активності у період пренатального розвитку.

Необхідно відзначити, що хворий і здоровий організм по-різному реагує на зміни космічних і геофізичних умов. У хворих, ослаблених,

стомлених, емоційно лабільних людей у дні, що характеризуються зміною космічних і геофізичних умов, погіршуються показники імунологічного захисту, стан різних фізіологічних систем організму, з'являється психічна напруга. А психологічно і фізично здоровий організм виявляється в стані адаптувати свої внутрішні процеси до умов зовнішнього середовища, що змінилися. При цьому активується імунна система, відповідно перебудовуються нервова й ендокринна система, зберігається чи навіть збільшується працездатність. Суб'єктивно це сприймається здоровою людиною як поліпшення самопочуття, підйом настрою.

Розглядаючи психоемоційні прояви в періоди космічних і геофізичних збурювань, необхідно сказати про важливий аспект керування мисленням і психоемоційним станом. Відзначено, що психоемоційний настрій на творчу працю є могутнім стимулом активності внутрішніх резервів організму, що дозволяє легше переносити екстремальні впливи природних факторів. Спостереження не одного покоління вчених свідчать про те, що людина, яка знаходиться в стані творчого підйому, стає малочутливою до будь-яких впливів хвороботворних факторів.

Також цікавими є дослідження впливу сонячної активності на розумові здібності людей. Було з'ясовано, наприклад, що випромінювання Сонця впливає на творчу активність людей. Так, В. А. Іванов проаналізував ритм роботи 120 поетів, письменників, композиторів і прийшов до висновку, що піднесення творчої активності припадає в основному на максимум сонячної активності.

Аналогічні дослідження провів В. Г. Логінов. Він підтвердив, що найбільші підйоми творчої активності великих поетів і письменників збігалися з періодами найбільшого випромінювання Сонця.

Вельми цікаві дослідження впливу ритмів сонячної активності на народжуваність талановитих людей провели російські вчені Є. В. Максимов і В. Н. Завадич. Вони статистично обробили дати народжень усіх відомих людей за останні 400 років (взяті з енциклопедії). І виявили цілком певну періодичність сплесків кривої народження талановитих людей. За 400 років виявилось 18 підйомів кривої, періодичність якої склала в середньому 22,7 року.

Наступне цікаве спостереження зробив П. В. Василик. Він виявив, що між магнітним полем Землі і зростом людини існує зворотна залежність. Зі зменшенням магнітного поля Землі прискорюється ріст людей. Із збільшенням магнітного поля Землі виникає зворотний процес - уповільнення зростання - ретардація. Тривалість періоду зміни магнітного поля Землі досить велика і обчислюється десятками століть.

У свою чергу, археологічні розкопки показали, що з середини V тис. до н.е. до середини IV тис. до н.е. був період акселерації, що відповідало зменшенню магнітного поля Землі. З середини IV тис. до н.е. і до перших століть н.е. спостерігається зменшення росту людини. Цей період збігся з поступовим збільшенням магнітного поля Землі. З I ст. н. е. до теперішнього часу йде процес акселерації, що відповідає зменшенню магнітного поля Землі.

Вплив сонячної активності на організм дитини. В останні десятиріччя в експериментальних та популяційних дослідженнях було виявлено, що геліо-геофізичні фактори на початкових етапах онтогенезу організмів істотно впливають на перебіг вагітності та пологів, виникнення різноманітних порушень плоду, параметри організму в постнатальний період. Так у м. Білгород була проаналізована первинна документація медичних установ з

1985 по 1998 роки. За 14 років у місті народилися 58 114 дітей, з яких 1452 мали вроджені вади розвитку. У проміжки часу з 1985 по 1987 і з 1993 по 1998 роки сонячна активність була низькою, з 1988 по 1992 рік - високою. Відповідно, і дітей, що народилися в різні роки, розділили на дві групи, що відповідають різним періодам сонячної активності. Виявилось, що при зниженні сонячної активності зростає частота народження дітей з вадами в цілому, а також з множинними вродженими вадами розвитку і пороками кістково-м'язової системи. Знижена сонячна активність провокує народження дітей з діафрагмальною грижею і грижею пупкового канатика. При підвищеній сонячній активності частіше народжуються діти з аномаліями центральної нервової системи та органів чуття, обличчя і шиї, а також з аненцефалією та з ущелиною губи. Найсильніше сонячна активність впливає на появу вроджених вад розвитку шкіри, обличчя та шиї, ущелини губи і спинномозкової грижі.

Шляхом аналізу демографічних даних США і Англії за період 1740-1900 рр. було встановлено, що тривалість життя в залежності від року народження варіює з періодом, близьким до 11-річного циклу сонячної активності. Вона на 2-3 роки більша у людей, чиї дати народження співпадають з мінімумами сонячної активності, у порівнянні з тими, що були народжені в роки з максимальною сонячною активністю. Аналогічні результати отримані й для численної частини української популяції: більша тривалість життя спостерігається при низькому рівні сонячної активності під час раннього онтогенезу.

Різними дослідниками встановлена наявність впливу ритмів сонячної активності і геліомагнітної активності на популяційну динаміку. При цьому характер зв'язку між народжуваністю й геліо-геофізичними факторами може суттєво відрізнятись для різних регіонів і відрізків часу. Аналіз даних

народжуваності в Росії за термін 1867-1897 рр. показав, що її максимуми припадають на епохи з меншими значеннями геліомагнітної і сонячної активності. За статистикою Литви 1995-2002 рр. щомісячна кількість народжень негативно корелює з величиною сонячної активності в місяць запліднення. Навпаки, встановлена позитивна кореляція між річною кількістю запліднень і сонячною активністю за 1930-1984 рр. в певних регіонах світу: Австралії, Німеччині, Англії, Новій Зеландії, Японії, Швейцарії та США.

Коливання репродуктивної активності пов'язані з геліо-геофізичними факторами виявлені не тільки у людини, але й у інших біологічних видів. Зокрема, зростання народжуваності степових бабаків спостерігається за умов низької сонячної активності. За даними племінних кінних заводів вага різностатевих приплодів варіює згідно з рівнем сонячної активності. У різні фази циклу сонячної активності змінюється чисельність соболів, а також забарвлення їхнього хутра, тощо.

З перебігом раннього онтогенезу в різні фази багаторічних циклів сонячної й геліомагнітної активності пов'язані показники, що характеризують стан різних систем організму. Рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску корелюють з рівнем сонячної активності в рік народження. Реакція на короточасні дозовані впливи магнітного поля на кисті рук у молодих чоловіків суттєво відрізняються в залежності від того, в епохи максимумів чи мінімумів сонячної активності вони були народжені. Внутрішньоутробний період, що припадає на фазу активного Сонця, детермінує швидший розвиток організму. За статистикою пологових будинків Москви й Алма-Ати довжина тіла новонароджених негативно корелює з величинами сонячної й геліомагнітної активності у рік народження. В роботі П.В. Василика на археологічному матеріалі останків жителів старовинної Європи

виявлено негативну кореляцію зросту людини з магнітним полем Землі. На думку дослідника зростання напруженості геомагнітного поля призводить до ретардації, а її зменшення - до акселерації у розвитку людини.

Встановлено, що народження людей з психічними розладами (статистика США, більше 237000 медичних карт) ймовірно у роки з піковими значеннями сонячної активності. Показано, що кількість народжуваних дітей з синдромом Дауна в Північній Європі зростає в роки з високою сонячною активністю. Однак, за статистикою Ізраїлю, навпаки, існує негативна кореляція між щорічною кількістю народжень дітей з синдромом Дауна і сонячною активністю в рік перед народженням. Останні результати узгоджуються з результатами російських та українських досліджень: за статистикою медичних закладів м. Томська й області за 1979-1998 рр. частоти різних вроджених вад розвитку (у тому числі, синдрому Дауна) значно зростають в роки з низькою сонячною активністю; аналіз кримської медичної статистики обліку частоти вроджених вад за останні 25 років дав такі ж результати. Ймовірно, підвищена сонячна активність є фактором елімінації нежиттєздатних ембріонів на початкових стадіях розвитку, що на рівні популяції проявляється як зниження частоти вроджених вад розвитку в роки з підвищеною сонячною активністю.

Ці висновки узгоджуються з даними, отриманими раніше П.З. Гогіловим. Він встановив позитивну кореляцію між кількістю викиднів, токсикозів другої половини вагітності й передчасних пологів з річними показниками сонячної активності. Аналіз особливостей перебігу вагітності показав залежність ступеня пренатальної патології від рівня сонячної активності в рік народження жінок. У роки активного Сонця у жінок старшого віку зростає вірогідність зниження активності сукцинатдегідрогенази, тобто складаються передумови для розвитку хронічної тканинної гіпоксії

плоду й новонародженого.

Було також показано, що у випадку зростання геліомагнітної активності під час запліднення народжувалися переважно дівчатка, а у випадку зниження геліомагнітної активності - хлопчики. М.Л. Кривошей встановила можливе існування експоненційної залежності тривалості життя від співвідношення сонячної активності (чисел Вольфа) у 1-й критичний період розвитку ембріона (6-9 доби ембріогенезу) до значення сонячної активності у добу запліднення. Д.М. Ізмайлов із співавторами показали, що не випадкові зміни тривалості життя в ряду послідовних поколінь генетично чистої лінії дрозофіли можуть бути пов'язані з коливаннями геліомагнітної активності й атмосферного тиску в передімагінальному періоді мух, що триває протягом 10 діб до вилуплення.

Поряд із дослідженнями даних популяційної та медичної статистики про зв'язки етіології різних захворювань із впливом геліо-геофізичних факторів, існують і експериментальні дослідження, що свідчать про високу чутливість процесів ембріогенезу до дії цих факторів. Встановлено, що організми протягом ембріонального розвитку є вельми чутливими до дії слабких електромагнітних полів. Відомо також, що культури ембріональних клітин є більш чутливими до зовнішніх впливів, ніж соматичні клітини: при дії змінного магнітного поля на тканину серця ембріона курки були виявлені атипіві клітини, іноді багатоядерні та гігантських розмірів. Дія електричного поля з напругою 0,7 В/м на початковому етапі вагітності у кролиць зменшувала нормальні терміни імплантації ембріона, викликала появу бластоцист різного розміру, що призводило до зменшення кількості плодів, зростання мертвонароджуваності, формування в одному посліді дрібних та дуже великих плодів.

При дослідженні народжуваності та фізичного розвитку потомства самиць мишей, які утримувались протягом вагітності у магнітному полі з частотою 0,1 Гц та індукцією 200 нТл, спостерігалось народження ослабленого потомства у здорових мишей, а у тварин із спонтанною гіпертонією - більш ранній прояв захворювання у нащадків. Опромінювання вагітних щурів слабкими магнітними полями (0,5 Гц, 5-10 нТл), орієнтованими за сторонами світу, призводило до зменшення кількості новонароджених, у порівнянні з контрольною групою. На думку авторів роботи ці результати свідчать, що фактори геліомагнітної активності також можуть збільшувати кількість нежиттєздатних плодів. При дії слабого електричного поля (5-10 мВ на клітину) на ембріони трав'яної жаби виявляється порушення перебігу ембріогенезу (недостатній розвиток головного мозку), а також встановлено, що зародок певним чином орієнтується у полі. Досить цікавою є робота П.К. Хиженкова зі співавторами: слабе змінне магнітне поле (6,5 Гц) спричиняє контрацептивну дію на самок щурів, які практично не вагітніли, хоча постійно злучалися з високофертильними самцями. Перебування ембріонів в'юна в умовах магнітного поля з підвищеною напругою викликає уповільнення їхнього розвитку.

Сонячна активність і пов'язані з нею геомагнітні збурення впливають на дітородну функцію жінок. Під час магнітних бур зростає частота мимовільних викиднів і пізніх токсикозів вагітності. В результаті аналізу більше 1000 випадків народження недоношених дітей в Ізраїлі за 1995-2002 рр. встановлена наявність позитивної кореляції між статистикою передчасних пологів і середньомісячною величиною сонячної активності. На підставі аналізу 8103 історій пологів встановлено, що під час геліомагнітної активності збільшується число передчасних пологів в 1,5 рази.

Відомо, що будь-яке навантаження вимагає від дітей

посилення психічних, емоційних і фізичних функцій. Під час екстремальних космічних і геофізичних ситуацій у них розвиваються функціональні розлади з боку нервової, ендокринної, серцево-судинної, дихальної систем. Дитина відчуває дискомфорт, що не може пояснити. З'являються порушення сну, занепокоєння, плаксивість, втрачається апетит. Іноді може підніматися температура. Дитина може більш повільно виконувати шкільну роботу. Після закінчення екстремальної ситуації усе приходить у норму. Ще більше труднощів може бути при збігу підвищеної геомагнітної активності з початком навчального року.

Існують індивідуальні варіації чутливості людини до впливу збурень геомагнітного поля. Так, люди, народжені в період активного Сонця, менш чутливі до магнітних бур. Усе більше даних свідчать про те, що вплив факторів зовнішнього середовища в період розвитку вагітності, а також зміни в самому організмі матері визначають стійкість майбутньої людини до тих чи інших екстремальних умов і схильність до певних захворювань. Це дозволяє припустити, що сила впливу генетичних, космічних, геофізичних і інших факторів, їхнє співвідношення і ритм дії на організм вагітної жінки немовби "заводять" внутрішній біологічний годинник кожного з нас.

Ритми з періодом у декілька років на популяційному рівні ("хвилі життя")

Часто спостерігаються багаторічні ритми з періодом в декілька років на популяційному рівні (*"хвилі життя"*); вони полягають в періодичних змінах чисельності особин в популяціях. Наприклад, масовий виліт травневого хруща спостерігається через кожні 3-4 роки.

“Хвилі життя” характерні для будь-якої популяції живих організмів.

Розрізняють несезонні та сезонні хвилі життя. **Несезонні** хвилі життя спричинюються різними екологічними факторами (біотичними, абіотичними та антропогенними: інтенсивне розмноження хижаків або паразитів господарська діяльність людини тощо). **Сезонні** популяційні хвилі є результатом особливостей життєдіяльності особин даного виду (циклічність розвитку) або сезонністю кліматичних умов. Довжина хвилі життя прямо пропорційна до тривалості циклу розвитку організмів. Цей термін запропонував С.С. Четверіков у 1905 році.

Як відомо, популяція - це група особин одного виду, які протягом тривалого часу населяють певну територію і відносно ізольовані від інших подібних груп особин свого виду. У сприятливих умовах популяція має здатність, розмножуючись, більш-менш швидко нарощувати свою чисельність. Проте в реальних умовах конкуренти, вороги, несприятливі фактори чи брак ресурсів здебільшого утримують популяції в певних межах. Але за найнезначнішого зменшення тиску зовнішніх чинників чисельність популяції стрімко зростає. Тому популяції більшості поширених видів комах, риб, дрібних птахів і ссавців мають дуже змінну чисельність.

Припустимо, що біологічний вид існував тривалий час за умови рівності коефіцієнтів народжуваності і смертності, а також стабільної чисельності, яка відповідала ресурсним можливостям зайнятої ним території. Нехай у певний момент ситуація раптово змінилася на краще і ресурсні можливості зросли у Z разів. Така ситуація, наприклад, сталася з частиною людства приблизно 10 тисячоліть тому в момент винайдення землеробства. На території долини ріки, де полювання годувало одного мисливця, зернові давали достатньо їжі для 15-20 землеробів ($Z=15-20$). Щодо тварин подібна ситуація виникає під час швидкого переходу від посухи до вологого періоду, внаслідок проникнення виду на вільні території (наприклад, внаслідок утворення

перешийка між континентами чи островами) або з інших причин.

Завдяки поліпшенню умов харчування або зменшиться смертність, або істотно підвищиться народжуваність (не виключено, що обидва процеси відбудуться одночасно). Рівність порушиться, чисельність популяції почне збільшуватися за законом експоненціального зростання. Поступово, як показує ділянка кривої зростання, (Рис. 16) вона наблизиться до чисельності $N=Z \cdot N_0$, яка відповідає рівновазі популяції з новими збільшеними у Z разів ресурсними можливостями середовища проживання. На цьому етапі популяції варто було б зупинити приріст, оскільки подальше його продовження руйнуватиме довкілля і завдасть шкоди самій популяції. Невелика частина видів (як правило, високоорганізовані види) завдяки певним захисним механізмам постійно перебувають у рівновазі з ресурсними можливостями, тому в цьому разі вони повільно збільшуватимуть свою чисельність до нового рівноважного значення N . Проте, переважна більшість біологічних видів не має внутрішніх індикаторів, які своєчасно попереджали б їх про наближення до межі вичерпання засобів живлення. За інерцією розмноження триватиме у попередньому ритмі, оскільки їжі ще вистачає, і представників нових поколінь у віці відтворення багато. Кількість особин у популяції і далі стрімко збільшуватиметься. Максимальна чисельність популяції N_{max} , як правило, набагато перевищує рівноважну, яку може забезпечити середовище проживання.

У момент досягнення чисельності N_{max} виявляється, що їжі немає, довкілля зруйноване так, що тимчасово не може забезпечити навіть рівня N . Це означає, що вся популяція постає перед проблемою голоду, підсиленою хворобами. Виникає колапс - різке зменшення чисельності популяції після її тимчасового надмірного зростання. Йому відповідає ділянка занепаду

популяції (Рис. 16).

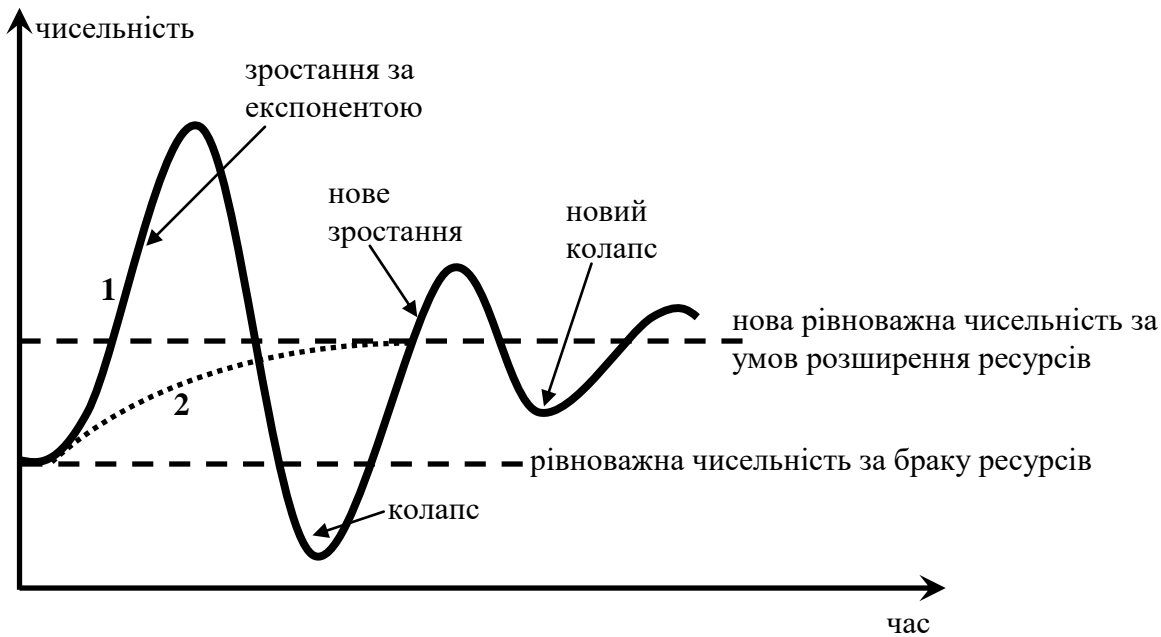


Рис. 16. Типи динаміки змін чисельності популяцій після збільшення ресурсів живлення: 1 – поширений, з колапсом і ризиком цілковитої загибелі; 2 – "захищений", з плавним виходом на нову рівноважну чисельність без колапсу.

У точці мінімуму чисельності популяція "залишає у спокої" середовище проживання, яке дістає певний час на відновлення своїх попередніх властивостей. Як тільки це станеться, розпочнеться новий цикл експоненціального розмноження популяції, але вже у менш сприятливих умовах ніж спочатку (оскільки середовище так і не встигає повністю відновитися). Все повторюється ще раз, але другий максимум чисельності вже не такий великий, а наступний колапс не такий відчутний для популяції (Рис. 16).

Якщо умови довкілля залишаються стабільними, після певної кількості коливань між максимумами і мінімумами, чисельності популяція "заспокоюється" на новій позначці, яка більш-менш точно відповідає (згідно із законами збереження енергії і маси) ресурсним можливостям середовища проживання. Схожі події у біосфері відбувалися раніше, існують зараз і відбуватимуться в майбутньому щоразу, коли популяція дістане змогу розширитися.

Періодичних коливань чисельності часто зазнають і популяції видів, пов'язаних між собою відносинами "хижак-жертва". Припустимо, що на деякій території мешкають два види тварин: кролики (що харчуються рослинами) і рисі (що харчуються кроликами). Ця система буде мати рівноважний стан, лише коли число кроликів і рисей постійне, чого практично ніколи не буває. Відхилення від цього стану призводить до коливань чисельності кроликів і рисей, аналогічних коливанням гармонійного осцилятора (Рис. 17).

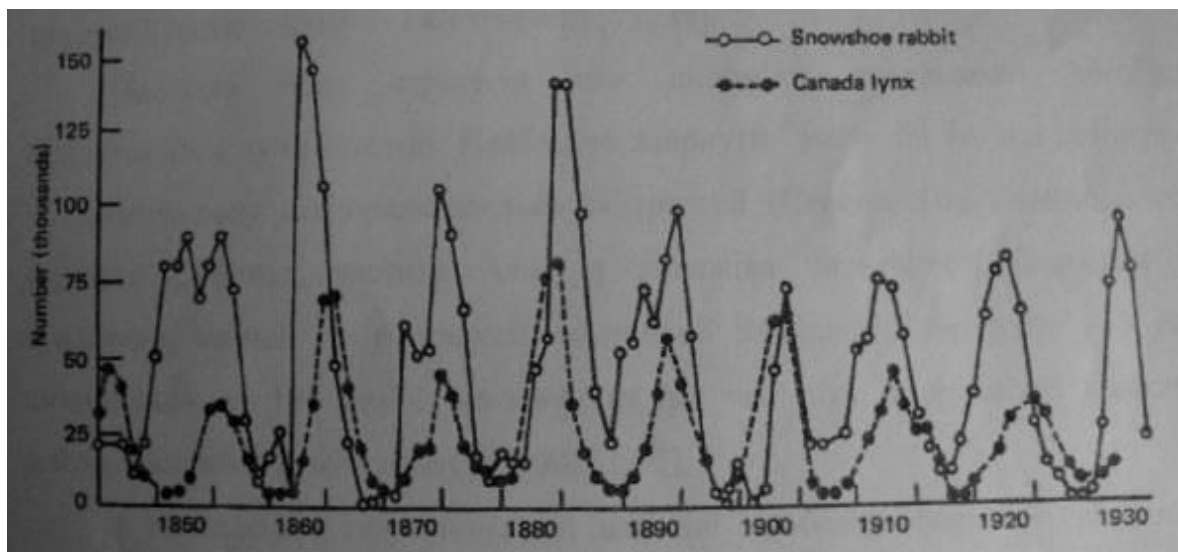


Рис. 17. Коливання чисельності кроликів і рисей у різні роки.

Взагалі, коливань чисельності, подібних до коливань чисельності популяцій, пов'язаних відносинами хижак-жертва, зазнають і популяції видів, пов'язаних між собою й іншими формами взаємодії. Тобто, "хвилі життя" характерні для популяцій більшості видів.

Багаторічні ритми внаслідок поєднання кількох ритмів із меншим періодом

Багаторічні ритми можуть також виникати в результаті поєднання кількох ритмів із меншим періодом. Наприклад, у багатьох морських безхребетних викид статевих продуктів відбувається у певну фазу Місяця; а оскільки через кожні 18 років однакові фази Місяця припадають на одні й ті ж календарні дати, то спостерігається 18-річний цикл.

Мегаритми

Є думка про існування біоритмів із періодом у декілька сотень, тисяч і навіть мільйонів та сотень мільйонів років. Ці ритми можуть бути пов'язані з періодом обертання Сонячної системи навколо центра нашої Галактики (\approx 200 млн. років) та з іншими довготривалими геліо-геофізичними і космічними циклами. Найбільш тривалим астрономічним періодом є *галактичний рік* - час між двома послідовними проходженнями Сонця через певну точку галактичної орбіти. Цей період становить 180-200 млн. років.

Коливальними рухами земної кори і зумовленими ними змінами розподілу суші і моря визначається геологічна періодичність з ритмом 35-45 млн. років, яку покладено в основу виділення періодів. Зазначені відрізки часу являють собою своєрідні «сезони» галактичного року, до якого

приурочені різні феномени планетної системи: великі тектоно-магматичні цикли, епохи трансгресій і регресій, вирівнювання і розчленування суші, виникнення глобальних льодовикових епох та ін.

Існує цикл тривалістю 85-90 млн. років (космічне півріччя, або драконічний період у астрономів), обумовлений зміною положення площини екліптики Сонячної системи відносно такої ж площини Всесвіту. При аналізі великих деформацій земної кори і її поверхні простежується періодичність в 500-570 млн. років (*потроєний галактичний рік*).

Зрозуміло, що ці ритми проявляються на біогеоценологічному та біосферному рівнях. Деякі епідеміологи, наприклад, вважають, що масові епідемії повторюються з певною періодичністю. Також на Землі періодично відбуваються більш або менш глобальні зміни клімату, які, зрозуміло, не можуть не вплинути на флору та фауну Землі (наприклад, цикли Міланковича). Цікавим є факт, що масові вимирання в еволюції життя на Землі мають тенденцію до періодичного повторення з періодом близько 30 млн. років для менших масових вимирань і з періодом близько 200 млн. років для більших масових вимирань. Ці вимирання можуть бути пов'язаними з періодом обертання Сонячної системи навколо центра нашої Галактики та з синусоїдними коливаннями Сонячної системи по відношенню до площини нашої Галактики.

Загалом мегаритми вивчені недостатньо. Розглянемо декілька більш-менш вивчених мегаритмів.

З поміж ритмів, що мають період в декілька сотень чи тисяч років особливо добре виражений *надвіковий ритм* тривалістю 1800-1900 років. У кожному такому циклі виділяється три фази: трансгресивна (фаза прохолодно-вологого клімату) тривалістю 300-500 років; регресивна, (фаза

сухого й теплого клімату) тривалістю 600-800 років, яка розвивається повільно; і перехідна фаза 700-800 років. У трансгресивну фазу посилюється зледеніння, збільшується стік рік, підвищується рівень озер. У регресивну фазу льодовики відступають, ріки міліють, рівень озер знижується.

Надвікові цикли пов'язують із зміною припливоутворювальних сил. Приблизно кожні 1800 років відбувається Сонцестояння великих планет, тобто Сонце і Земля знаходяться в одній площині і на одній прямій. При цьому відстань між Сонцем та Землею найменша, сили тяжіння досягають максимального значення, і в гідросфері відбуваються найбільші збурення водних мас. У цих умовах особливо істотну роль відіграють внутрішні припливні хвилі. Під їх впливом можуть відбуватися швидкі зміни властивостей морської води (температури, солоності, густини) у вертикальному напрямі. Підйом на поверхню океану холодних глибинних вод або їх опускання призводить відповідно до охолодження або нагрівання атмосфери. Цим і пояснюються ритмічні коливання клімату і залежних від нього компонентів біосферної оболонки Землі.

Ритми та цикли в літосфері

Складність проблеми геологічних циклів полягає не лише в пошуку причин, але й у достовірності їхнього існування. Деякі вчені заперечують циклічну форму розвитку Землі на тій підставі, що віддалені один від одного регіони у тектонічному відношенні розвиваються по-різному. Інші вчені вважають, що в історії Землі все змінюється циклічно: нагромадження осадових товщ, складкоутворення, виникнення розривних дислокацій, вулканічна діяльність, землетруси і т.д.

Об'єктивні дані історичної геології за останні 570 млн. років дали підстави виділити три етапи: **каледонський** (кембрій, ордовик, силур), тривалістю близько 200 млн. років, **герцянський** (девон, карбон, перм), тривалістю 150-190 млн. років, і **альпійський** (мезозой, кайнозой), тривалістю близько 240 млн. років. Останній часто розділяють на ранньо-альпійський (кіммерійський) тривалістю близько 170 млн. років і пізньоальпійський (альпійський), що почався близько 70-90 млн. років тому.

При всій відмінності цих етапів у них є й загальні риси, які змусили говорити про циклічність. Початок кожного етапу ознаменований загальним опусканням земної кори, а кінець - загальним її підняттям. В епоху опускань панував морський режим і спостерігався більш одноманітний клімат. В епоху підняття значно збільшувався суходіл, спостерігались потужні складкоутворювальні й гороутворювальні рухи, диференціація кліматів.

Циклічність у будові товщ гірських порід була встановлена ще в XIX столітті. В даний час з'ясовано, що ритмічність і циклічність у товщах гірських порід пов'язана з космічними процесами. Добре простежується ритміка у флішових товщах порід, де шари різної товщини ритмічно чергуються тисячі разів (Табл. 4).

Навіть на дні Сакського озера (Крим) до глибини 6,5 м від поверхні дна було виявлено 4200 парних річних прошарків (один темніший, інший світліший). В покладах залізистих кварцитів (КМА, Кривий Піг), солей NaCl і KCl спостерігаються 15-40-річні ритми, що очевидно пов'язано з кліматичними змінами. В них же виявлена і більша вікова ритміка (100-170 років), що зумовлено періодичним надходженням в соленосний басейн значних об'ємів води, які його опріснювали. Це могло залежати від коливання рівня моря. Ритмічність спостерігається у вапняках і мергелях, де чергуються прошарки

чистої породи з прошарками, які містять домішки. Така ритміка пов'язана із сезонними змінами умов осадження.

Таблиця 4

**Шари та час їхнього накопичення (період ритму)
у флішових товщах**

Шари	Час накопичення
2-10 см	0,45-0,65 тис. років
15-40 см	1,7-2,5 тис. років
60-150 см	7-9 тис. років
2,5-3 м	25 тис. років
10-15 м	100-150 тис. років

Ритміка спостерігається як у відносно молодих породах, так і в дуже древніх, яким сотні мільйонів років. Чергування прошарків підпорядковується певним закономірностям: чітко виявляються 11-річні ритми, іноді відмічаються і більші ритми, зокрема, 35-річні, 100-річні. Періодичні зміни через однакові проміжки часу в стовбурі дерева, колонії коралів та озерних відкладів наводять на думку, що спільною причиною тут могла бути зміна клімату (тобто зміна сухих і вологих, теплих і холодних сезонів, років і багатолітніх періодів). Зрозуміло, що малі цикли розвиваються на тлі більших.

Інші дослідження періодичності космічних явищ виявили періоди коливань ексцентриситету (еліптичності) земної орбіти і її нахилу та зміни

положення земної осі. Тривалість таких періодів дорівнює 90, 40 і 21 тис. років, тобто ці цикли співрозмірні з часовими періодами циклів накопичення, наприклад, вугленосних товщ. Як причину циклічності в даний час більшість дослідників розглядають нерівномірні в часі тектонічні рухи. Тобто формування вугленосних циклів відбувається внаслідок чергування повільних піднімань і плавних опускань території на тлі загального її опускання. Спостерігається циклічність у морських відкладах, зокрема у вапняках, гіпсах, нафтоносних, вулканогенно-осадових та інших.

Циклічність - процес, що розвивається не по колу, а по спіралі, оскільки кожний виток відбувається на новому рівні на тлі загального розвитку й подальшого руху. Група витків утворює цикл наступного порядку.

Закон цілісності ландшафтної оболонки повністю виключає можливість існування ізольованої ритміки окремих компонентів. Внаслідок просторової мінливості своєї структури, ландшафтна оболонка неоднаково реагує навіть на синхронні й періодичні зовнішні впливи. Тому цілком вірогідно (і фактично спостерігається) зміщення фаз ритмів у часі і просторі, тобто гетерохронність їхнього прояву на різних територіях. Ритмічні явища (як і кругообіг речовин) не замкнуті в собі. У середніх широтах дерева щовесни вкриваються листям, а щоосені скидають його. Але дерево наступної весни уже не те, яким було рік тому, воно виросло. Ритмічні явища, які відбуваються на тлі безперервного розвитку ландшафтної оболонки, не можуть повторювати у кінці ритму той стан, який був на його початку, що ускладнює вивчення цих ритмів. Ще одним ускладненням є дуже великий період мегаритмів, що робить їх недоступними для безпосередніх спостережень та експериментального вивчення. Таким чином, мегаритми ще потребують більш докладного дослідження.

Література

1. Агаджанян Н.А., Власова И.Г. Влияние инфранизкочастотного магнитного поля на ритмику нервных клеток и их устойчивость к гипоксии. // Биофизика.- 1992. - Т.37, № 4. - С. 681-689.
2. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. - Тверь, 2001. -176 с.
3. Агаджанян Н.А., Ораевский В.Н., Макарова И.И., Канониди Х.Д. Медико-биологические эффекты геомагнитных возмущений. М., «Тривант».- 2001. - 136 с.
4. Аппель В.А. Биоритмы: подходите ли вы друг другу.- М.: Интерэксперт, 1996.- 234 с.
5. Биологические ритмы. / Под ред. Ю. Ашоффа. – М.: Мир, 1984. – Т. 1. – 414 с.
6. Биологические ритмы. / Под ред. Ю. Ашоффа. – М.: Мир, 1984. – Т. 2. – 262 с
7. Бреус Т. К. Биологические эффекты солнечной активности. // Природа. – 1998. - № 2 – С. 75-88.
8. Владимирский Б.М., Темурьянц Н.А. Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу. - МНЭПУ, 2000. - 378 с.
9. Гичев Ю.П., Гичев Ю.Ю. Влияние электромагнитных полей на здоровье человека. – Новосибирск, 1999. – 92 с.
10. Горго Ю. Прикладна психофізіологія людини: навчальний посібник

для студ. вищих навч. закл. / Державний вищий навчальний заклад "Запорізький національний ун-т" Міністерства освіти і науки України. — Запоріжжя, 2006. — 193с.

11. Григорьев Ю.Г. Роль модуляции в биологическом действии электромагнитного излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1996. -Т.36, № 5. - С. 659-670.

12. Григорьев Ю.Г. Человек в электромагнитном поле // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – Т.37, № 4. – С.690-702.

13. Губин Г.Д., Герловин Е.Ш. Суточные ритмы биологических процессов. – Новосибирск: Наука, 1980. – 278 с.

14. Гурова А.І. Вікові особливості біоритмічної організації функціональної активності серцево-судинної системи людини: Автореф. дис. канд. біол. наук.–Х., 2004.– 17 с.

15. Гурфинкель Ю.И., Ораевский В.Н. Изменение показателей капиллярного кровотока у больного ишемической болезнью сердца в зависимости от геомагнитных возмущений. // Корреляции биологических и физико-химических процессов с космическими и гелиогеофизическими факторами. - Пущино, 1996. – С. 21-22.

16. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.

17. Деряпа Н.Ф., Мошкин М.П., Посный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.

18. Детари Л., Карцаги В. Биоритмы. – М.: "Мир", 1984. – 160 с.

19. Держинський М.Е. Нейроендокринна регуляція сезонного циклу

розмноження птахів. – Київ: Сільгоспосвіта, 1996. – 282 с.

20. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А. Ритмы жизни. – М.: Медицина, 1991. – 176 с.

21. Ерданов Г.Л. Биологические ритмы и принципы синхронизации в экологических системах (хроноэкология). – Томск, 1991. – 217 с.

22. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1991. – 319 с.

23. Зидермане А.А. Некоторые вопросы хронобиологии и хрономедицины. – Рига: Зинатне, 1988. – 214 с.

24. Злобін Ю.А. Основи екології. - К.: Лібра, 1998. – 249 с.

25. Кокун О. М. Психофізіологія: Навч. посібник для студ. вищих навч. закл. / Відкритий міжнародний ун-т розвитку людини "Україна". — К.: Центр навчальної літератури, 2006. — 184с.

26. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.– Москва: Триада-Х, 2000.– 488 с.

27. Корсак К.В., Плахотнік О.В. Основи екології. - К.: МАУП, 2000. – 238 с.

28. Коцан І.Я., Журавльов О.А. Біоритмологія: Лабораторний практикум.– Луцьк: РВВ "Вежа", 2006.– 40 с.

29. Кравченко К.Л. Корреляции между размерами популяции дрозофилы и параметрами солнечной активности // Биофизика. – 2006. – Т. 51, Вып. 3. – С. 519–523.

30. Кулаева О. Н. Как свет регулирует жизнь растений // Соросовский образовательный журнал. – 2001. № 4. - С. 6-12.

31. Леднёв В.В. Биоэффекты слабых комбинированных постоянных и переменных магнитных полей. // Биофизика. – 1996. – Т.41. – С. 224-234.

32. Лэмберг Л. Ритмы тела: здоровье человека и его биологические часы. - М.: ВЕЧЕ-АСТ, 1998. - 416 с.

33. Панкратов А.К., Нарманский В.Я., Владимирский Б.М. Резонансные свойства солнечной системы, солнечная активность и вопросы солнечно-земных связей. - Симферополь: Гелиоритм, 1996. - 76 с.

34. Прежко В.В. Екологічний словник: – Харків: ХДАМГ, 1999. – 416 с.

35. Рагульская М.В., Хабарова О.В., Обридко В.Н., Дмитриева И.В. // Вплив сонячних збурювань на функціонування і синхронізацію людського організму // Биомедицинская радиоэлектроника, 2000. - №10. – С. 11-13.

36. Рагульская М.В., Хабарова О.В. // Вплив сонячних збурювань на людський організм // Биомедицинская радиоэлектроника, 2001. - №2. - С. 5 - 15.

37. Рыбаков В.П. Биоритмы на службе здоровья. – М.: Советский спорт, 2001.– 109 с.

37. Ужегов Г. Биоритмы на каждый день.– М.: Фаир, 1997. – 608 с.

38. Фельдман Г.Л. Биоритмология. – Ростов: Изд-во Ростовского ун-та, 1982. – 80 с.

39. Хоромський Л.М., Свистун Р.В. Біоритми органів людини (біоритми порожнистих органів черевної порожнини).– Т.: ТДМУ "Укрмедкнига", 2005.– 220 с.

40. Allada R., Emery P., Takahashi J. S., et al. Stopping time: the genetics of

fly and mouse circadian clocks // Annu. Rev. Neurosci. – 2001. – Vol. 24. – P. 1092-1119.

41. Aoki S., Kondo T., Wada H., et al. Circadian Rhythm of the Cyanobacterium *Synechocystis* sp. Strain PCC 6803 in the Dark // Journal of bacteriology. – 1997. – Vol. 179. – P. 5751-5755.

42. Barinaga, M. Two feedback loops run mammalian clock // Science. – 2000.- Vol. 288. – P. 943-944.

43. Biston P., Cauter E., Ofek G. et al. Diurnal variations in cardiovascular function and glucose regulation in normotensive humans // Hypertension . – 1996. – Vol. 28. – P. 863-871.

44. Brandstatter R. Encoding time of day and time of year by the avian circadian system // Journal of Neuroendocrinology. – 2003. – Vol. 15. – P.398-404.

45. Buij R. M., Eden C. G., Goncharuk V. D., et al. 2003 The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system // Journal of endocrinology. – 2003. – Vol. 177. – P. 17-26.

46. Dunlap J.C. An end in the beginning // Science. – 1998. – Vol. 280. – P. 1548-1549.

47. Dunlap J. C. Molecular Bases for Circadian Clocks // Cell. – 1999. – Vol. 96. – P. 271-290.

48. Halberg F. «Annual review physiology» // Chronobiology. - 1974. - Vol. 31. - P. 675—725.

49. Halberg F., Tamure K., Cornelissen G. Chronobioengineering toward a cost-effective quality healthy care. // Frontiers Med. Biol. Eng.-1994. - V.6. - P. 83.

50. Harshfield G.A., Hwang C., Grim C.E. Circadian variation of blood pressure in blacks: influences of age, gender and activity // J. Hum. Hypertension. – 1990. – Vol. 4. – P. 43-47.

51. Hastings M.H. The brain, circadian rhythms, and clock genes // BMJ. – 1998. – Vol. 317. - P. 1704-1707

52. Hastings M.H., Dufield G.E., Smith E.J.D. et al. Entrainment of the circadian system by nonphotic cues // Chronobiological Int. – 1998. – Vol. 15. – P. 425-445.

53. Hastings M.H. A gut feeling for time // Nature. – 2002. – Vol. 417. – P. 391-392.

54. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 130-145.

55. Kunze E., John F. Dower, I. Beveridge, et al. Observations of biologically generated turbulence in a coastal inlet // Science. 2006. - Vol. 313. - P. 1768-1770.

56. Liboff A.R. The electromagnetic field as a biological variable. // On the nature of electromagnetic field interactions with biological systems./ Ed. A.N. Frey, R.J. Langes Co, Austin, 1994. – P. 59-72.

57. Liden S. "Sensitivity to electricity" – a new environmental epidemic. // Allergy. – 1996. – V. 51, № 8. – P. 519-524.

58. Lowrey P.L., Takahashi J.,S. Genetics of the mammalian circadian system: photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation // Annu. Rev. – 2000. – Vol. 34. - P. 533-562

59. McClung C. R., Salome A., Michaela T. P. The Arabidopsis Circadian

System // Science. – 2003. – Vol. 199. - P.1-23.

60. McClung, C. Robertson "Plant Circadian Rhythms" // The Plant Cell. - 2006. – Vol. 18. - P. 792–803.

61. Menaker M. Circadian Photoreception // Science. – 2003. – Vol. 299. - P. 213-214.

62. Merrow M., Roenneberg T. The circadian cycle: is the whole greater than the sum of its parts // TRENDS in Genetics. – 2001. Vol. – 17. – P. 4-7.

63. Okamura, H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior // Journal of endocrinology. – 2003. – Vol. 177. – P. 3-6.

64. Panda S., Hogenesch J. B., Kay S. A. Circadian rhythms from flies to human // Nature. - 2002. – Vol. 417. – P. 329-334.

65. Persinger M.A. Sudden unexpected death in epileptic following sudden, intense, increases in geomagnetic activity: prevalence of effect and potential mechanisms. // Int. J. Biometeorol. – 1995. – V. 38, № 4. – P. 180-187.

66. Reppert S. M., Weaver D. R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms // Annu. Rev. Physiol. – 2001. - Vol 63. – P. 647-676.

67. Scheper T., Klinkenberg D., Pelt J. A mathematical model for the intracellular circadian rhythm generator // The Journal of Neuroscience. – 1999. – Vol. 19. – P. 40-41.

68. Smolensky M.H., Bing M.L. Chronobiology and chronotherapeutics in primary care: patients care // Clin. Focus. – 1997 (Suppl. 1). – P. 1-15.

69. Song Y. H. , R. W. Smith, B. J. To, A. J. Millar, et al. FKF1 Conveys Timing Information for CONSTANS Stabilization in Photoperiodic Flowering // Science. -

2012. Vol. – 336. - P.1045-1049.

70. Ticher A., Ashkenazi I.E., Reinberg A.E. Preservation of the functional advantage of human time structure // J. FASEB. – 1995. – Vol. 9. – P. 269-272.

71. Touitou Y., Haus E. Biological rhythms in clinical and laboratory medicine. – Heidelberg: Springer. – Verlag, 1992. – 192 p.

72. Webb A..R. The physiology of circadian rhythms in plants // New Phytologist. – 2003. – Vol. 160. - P 281-293.

73. White W.B. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implication for cardiovascular chronotherapeutics // Blood Press. Monitoring. – 1997. – Vol. 2. – P. 47-51.

74. Young M. W. The molecular control of circadian behavioral rhythms and their entrainment in *Drosophila* // Annu. Rev. Biochem. - 1998. – Vol. 67. – P. 35-52.

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
ННЦ "ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ"
КАФЕДРА ЦИТОЛОГІЇ, ГІСТОЛОГІЇ ТА БІОЛОГІЇ РОЗВИТКУ

Держинський М.Е., Варенюк І.М., Демянчук Н.В.

Х р о н о б і о л о г і я

(біоритмологія)

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Підписано до друку 06.11.2013р.

Формат 60x84/16. Папір офсетний.

Ум.-друк. арк. 15,15. Наклад 300 прим. Зам № 0611/13

Видавництво "Інтерсервіс", м. Київ, вул. Бориспільська, 9.

Свідоцтво: серія ДК № 3534 від 24.07.2009р.

Виготовлювач: СПД Андрієвська Л.В.

м. Київ, вул. Бориспільська, 9.

Свідоцтво: серія ВОЗ № 919546 від 19.09.2004р.