УДК 612.386:57.034:616-08

С. М. Дроговоз, М. П. Тимофеев, Е. А. Калько

Национальный фармацевтический университет

БИОРИТМЫ — МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Циркадианная (суточная) ритмичности в деятельности ЖКТ обеспечивает оптимальное функционирование организма. В целом, моторная и секреторная активность органов ЖКТ выше в активную фазу суток (днём). Физиологическая ритмичность является существенным показателем отсутствия патологических процессов в данной системе и в организме в целом. В патогенезе болезни органов ЖКТ происходит нарушение показателей их нормальной ритмичности и формирование десинхроноза – состояния, сопровождающего все заболевания. Учет данных о ритмичной роботе печени как метаболического центра организма является очень важным при назначении лекарственных средств. Значение норморитмов, а также умение установить их нарушения (десинхроноз) является очень важным для оптимизации диагностики гастроэнтерологических заболеваний и разработки на основе этого эффективных и безопасных хронотерапевтических схем их лечения.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, циклические изменения, колебаний, ритмичность, лечение.

Наличие ритмичности в деятельности ЖКТ обеспечивает оптимальное функционирование организма. Это происходит за счет активизации и регулирования интенсивности метаболических, нейроэндокринных и иммунных процессов в соответствии с биоритмами организма. Для органов ЖКТ наиболее изучен циркадианный (суточный) ритм. Для человека и животных, активных в светлую фазу суток, интенсивность метаболических процессов, которые напрямую связаны с ЖКТ, выше днём. Несмотря на высокую активность людей, занятых в ночные смены, эффективность пищеварения ночью у них ниже, чем днем. Общим признаком ритмов секреторной и моторной активности пищеварительной системы является их высокая адаптационная изменчивость: поддержка гомеостаза, процессов адаптации, обеспечение динамического равновесия. [4;7]

Ритмическая активность гладких мышц, отвечающих за тонус и моторику всех полых органов ЖКТ, скоординирована: **сокращения желудка** отмечаются одновременно с сокращением нижней части пищевода и верхних отделов тонкой кишки. Общий ритм для этих органов имеет периодичность в одну минуту и координируется ЦНС. Все гладкомышечные органы ЖКТ вырабатывают и более быстрые ритмы. Они отличаются в зависимости от органа: ритм перистальтики желудка находится в соотношении 3:1 к минутному ритму; ритм перистальтики двенадцатиперстной кишки находится в соотношении 4:1 к ритму перистальтики желудка. В результате образуется гармоничный спектр колебаний, коррелирующих между собой. Также имеются и медленные колебания тонуса с периодом в один час. [3]

Установлено, что темп эвакуации твёрдой пищи из желудка вечером (в 20 ч) почти на 20 % ниже, чем утром (в 8 ч). У здоровых людей во время бодрствования за 1 час наблюдается 31 сокращение желудка, а во время сна — 26, т.е. отмечено снижение двигательной активности на 16 %. [2]

Изучена циркадианная ритмичность резорбтивной **активности кишечника**. От её уровня зависит концентрация веществ (в том числе лекарственных) в крови. Резорбция в кишечнике флюктуирует в зависимости от колебаний состояния эпителия слизистой оболочки, pH среды, эвакуаторной активности желудка, характера кровотока в ЖКТ. Скорость кровотока на этапах всасывания, в свою очередь, находится в прямой связи с фазой суточного цикла.

© С. М. Дроговоз, М. П. Тимофеев, Е. А. Калько, 2013

Колебаниям во времени подвержено состояние пародонта: дневное количество жидкости, выделяемое десной, прогрессивно нарастает от утренних к вечерним часам (рис. 1). Содержание эпителиальных клеток в десневых желобках достигает максимума в 11 и 20 ч, фагоцитов – в 14 ч, белка – в 17-18 ч. Тонус сосудов пародонта имеет акрофазу (наибольшее значение) в 11-14 ч. Кривая температуры десны характеризуется пиками в 8, 14 и 20 ч.

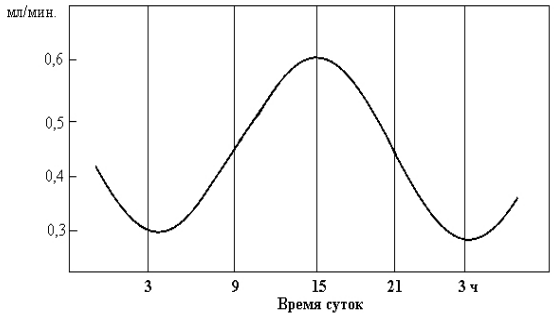

Рис. 1. *Циркадианные колебания секреции слюны*

Акрофаза электропроводности слюны достигается в ночной период суток (1-5 ч), что соответствует времени усиленной экскреции ионов натрия и калия. Максимальное содержание ионов кальция и магния в слюне наблюдается утром (7-8 ч.), время снижения экскреции электролитов приходится на дневные – светлые часы суток.

Акрофазы концентрации натрия и калия в слюне на несколько часов опережают акрофазы ритмов концентрации альдостерона и активности ренина плазмы, что в свою очередь отражает натрийуретическое действие кортикостероидов на слюнные железы, а также ритм концентрации альдостерона в крови. [6]

Неоспоримое значение для системы пищеварения имеют суточные колебания **секреции желудочного сока** (акрофаза в 21 ч) (рис. 2), базальных параметров pH (рис. 3), а также соответствующие суточные колебания содержания гастрина (акрофаза в 20 ч) (рис. 4).

С наступлением сна, у здоровых людей желудочное сокоотделение резко уменьшается в объёме и вскоре прекращается почти полностью (рис. 2). Параллельно снижению объёма секреции, резко падает концентрация свободной соляной кислоты и переваривающая сила сока (рис. 3). Состояние желудочной секреции находится в тесной зависимости от особенностей пищевого режима. Максимальная кислотность в желудке регистрируется через несколько часов после каждого приёма пищи и вечером. Повышение кислотности в период поступления еды связано с пищевой стимуляцией кислотообразования, вечернее повышение отображает собственный эндогенный ритм кислотопродукции [5].

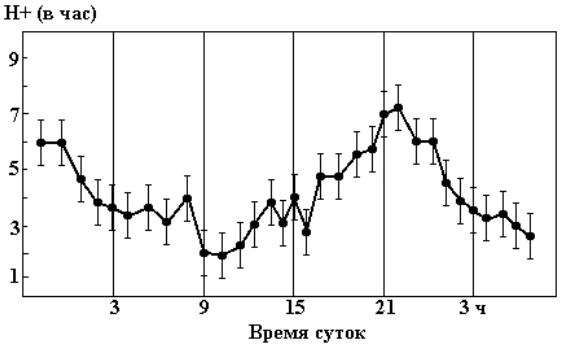

Рис. 2. *Циркадианный ритм секреции желудочного сока у здоровых людей*

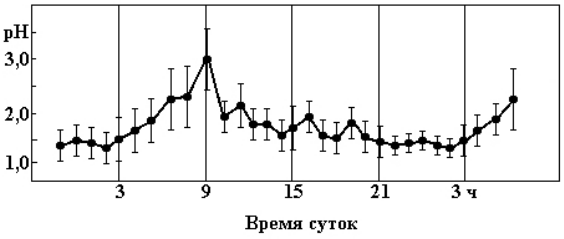

Рис. 3. *Циркадианный ритм базального уровня pH в желудке здоровых людей*

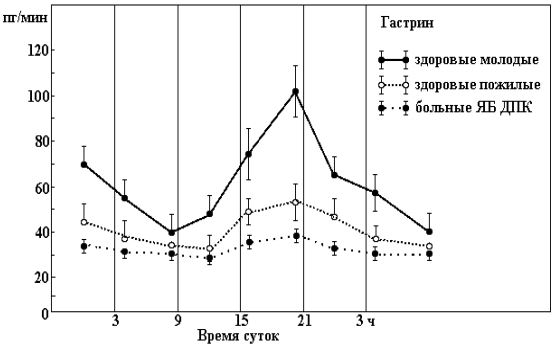

Рис. 4. *Циркадианный ритм содержания гастрина у молодых и пожилых людей, а также у пациентов с ЯБ ДПК*

Установлены суточные колебания активности **печени и желчного пузыря**. В 1928 году Forsgren открыл суточный ритм секреции желчи и накопления глюкозы в печени. Периодичность деятельности печени зависит от многих переменных факторов, в том числе от пищи и гормонального статуса. Активность микросомальных ферментов печени имеет особое значение для показателей хронофармакокинетики.

У животных, которые ведут ночной образ жизни, найдена тенденция к снижению на свету и повышению в темноте средней массы печени, содержания в гепатоцитах глутатиона, гликоге-

на и нуклеиновых кислот, активности некоторых микросомальных ферментов, в частности, цитохрома Р-450. Этому соответствует усиление метаболизма многих препаратов в тёмную фазу суток, в том числе наркозных средств. Установлено, что максимум гликогена в печени содержится в 3 часа, минимум – в 15 часов, т. к. с 3 до 15 часов гликоген печени преимущественно используется организмом, а с 15 до 3 накапливается в печени. Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназе, 6-фосфоглюконат дегидрогеназе и транскетолазе печени крыс присущ околосуточный ритм активности с максимумом в 22-6 ч. и минимумом в начале светового периода. Для животных, ведущих дневной образ жизни, характерна обратная зависимость для данных показателей [1, 4].

Данные по ритмичности работы печени являются очень важными для подбора схемы рациональной хронофармакотерапии, так как от активности ферментных систем гепатоцитов зависит скорость метаболизма лекарств в определённое время суток и, следовательно, выраженность их действия. Это универсальная закономерность, поэтому у людей и дневных животных правомерно ожидать максимума ослабления эффекта действия лекарственных препаратов в дневное время, а для ночных животных — в темноте.

Максимальная пролиферативная активность в печени крыс наблюдается с 20 до 4 ч: содержание пиримидиновых нуклеотидов максимально с 20 до 4 ч, тогда как содержание адениновых и гуаниновых производных в этот период минимально. Данная ритмическая зависимость лежит в основе саморегуляции процессов репарации в печени и её функционирования.

Известно, что катехоламины принимают участие в регуляции многих обменных процессов в гепатоцитах. Максимальная концентрация адреналина в печени отмечается в 8 ч. Акрофаза содержания ДОФА в печени наблюдается на 2-4 часа раньше, чем адреналина и норадреналина [3, 4].

Наполнение желчного пузыря в состоянии покоя и его сокращение в ответ на раздражение и последующая дилатация демонстрирует выраженные суточные колебания.

Интенсивность секреции желчи в печени крыс в утренние часы выше, чем в вечерние на 3-10 %, а суммарное количество желчных кислот в вечернее время выше, чем в утреннее на 10-48 %. Вечером концентрация и общее количество секретируемого билирубина также выше утренних показателей на 13-81 %, а холестерола – на 13-59 %. Имеются сезонные особенности желчеобразования у крыс: наиболее интенсивен этот процесс в весенне-зимний период. В это время содержание холатов в желчи на максимальном уровне.

В голодном состояние имеется достоверный ритм периодической деятельности **двенадцатиперстной кишки**: последовательное чередовании периодов одновременной двигательной и секреторной работы с паузами полного покоя. Средняя продолжительность периода работы достигает часа (64,2 мин). За это время в просвет двенадцатиперстной кишки выделяется около 70 мл панкреатического сока. Периоды покоя в среднем продолжаются менее получаса (23,8 мин). Фазовая характеристика ультрадианного ритма периодической деятельности двенадцатиперстной кишки служит одним из критериев нормального функционирования ЖКТ.

Функциональное состояние **поджелудочной железы** (ПЖ) характеризуется чередованием периодов активации и торможения её экзокринной функции, что является проявлением ультрадианного ритма деятельности. Днём в экзокринной ткани железы более низкий уровень функциональной активности по сравнению с ночью. В активный период работы ПЖ в 4-5 раз возрастает продукция гидрокарбонатов, активность ферментов (липазы, амилазы, трипсина) и синтез гликопротеинов, в сравнении с периодом покоя. Установлена циркадианная ритмичность активности ферментов ПЖ: акрофаза активности амилазы приходится на 6 ч, трипсина – 22 ч; фаза спада активности амилазы – в пределах 6-24 ч, для липазы 5-18 ч. Выделено 5 типов циркадианных ритмов активности амилазы, липазы и трипсина. Количественные соотношения отдельных типов при патологии ПЖ изменяются.

Для экзокринной активности ПЖ характерны и сезонные колебания: в феврале и августе максимально возрастает концентрация трипсина и липазы в крови, уменьшается уровень ингибиторов протеаз. Эти изменения предшествуют весенне-осенним рецидивам хронического панкреатита [7].

Суточные колебания типичны для акта **дефекации**. Самая распространенная частота дефекаций один раз в сутки, которая наблюдается в утренние часы.

Следовательно, в настоящее время установлены хронобиологические особенности работы различных анатомо-функциональных структур **пищеварительной системы** (табл.).

Таким образом, для большинства физиологических процессов в ЖКТ характерно наличие циркадианной ритмичности. В целом, моторная и секреторная активность органов ЖКТ выше в активную фазу суток (днём). Физиологическая ритмичность является важным маркером отсутствия патологических процессов в данной системе и в организме в целом. В процессе развития

Таблица

НОРМОРИТМЫ ЖКТ

Показатель	Циркадианная ритмичность
Моторная и секреторная деятельность ЖКТ	***Max:*** день ***Min:*** ночь
Интенсивность пищеварения и метаболических процессов*	***Max:*** день ***Min:*** ночь
Количество десневой жидкости	***Max:*** утро-вечер ***Min:*** ночь
Содержание белка в слюне	***Max:*** 17-18 ч. ***Min:*** 6 ч.
Содержание эпителиальных клеток в десневых желобках	***Max:*** 11 и 20 ч.
Содержание фагоцитов в десневых желобках	***Max:*** 14 ч.
Тонус сосудов пародонта	***Max:*** 11-14 ч.
Температура десны	***Max:*** 8, 14 и 20 ч.
Электропроводность слюны (содержание натрия и калия)	***Max:*** 1-5 ч. ***Min:*** день
Содержание кальция и магния в слюне	***Max:*** 7-8 ч. ***Min:*** день
Активность желудка	***Max:*** 7-9 ч.
Кислотность желудочного сока	***Max:*** вечер и после каждого приёма пищи
Содержание гастрина	***Max:*** 20 ч. ***Min:*** 8 ч.
Темп эвакуации твёрдой пищи из желудка	***Max:*** утро ***Min:*** вечер-ночь
Активность печени**	***Max:*** утро-день
Содержание адреналина в печени (мыши)	***Max:*** 8 ч.
Содержание ДОФА в печени (мыши)	***Max:*** 4-6 ч.
Объём желчного пузыря	***Max:*** 9 ч. ***Min:*** 21 ч.
Интенсивность секреции желчи*** (крысы)	***Max:*** утро
Суммарное количество желчных кислот, билирубина, холестерина (крысы)	***Max:*** вечер ***Min:*** утро
Активность ПЖ и селезёнки****	***Max:*** 9-11 ч.
Размер ацинарных клеток ПЖ	***Max:*** утро ***Min:*** день-ночь
Активность амилазы ПЖ	***Max:*** 6 ч. ***Min:*** 6-24 ч.
Активность трипсина ПЖ	***Max:*** 22 ч.
Активность липазы ПЖ	***Min:*** 5-18 ч.
Активность тонкого кишечника	***Max:*** 13-15 ч.
Активность толстого кишечника	***Max:*** 5-7 ч.
Частота дефекаций	***Max:*** утро

* ***Max*** интенсивность пищеварения и метаболических процессов – весна и лето; ** подразумевается активность микросомальных ферментов печени, масса печени, содержание в гепатоцитах глутатиона, гликогена, нуклеиновых кислот; *** ***Max*** желчеобразования и содержания холатов – весна-зима; **** ***Max*** экзокринной функции ПЖ – февраль и август.

болезни органов ЖКТ происходит нарушение показателей их нормальной ритмичности и формирование десинхроноза – состояния, сопровождающего все заболевания. Значение норморитмов, а также умение установить их нарушения (десинхроноз) является очень важным для оптимизации диагностики гастроэнтерологических заболеваний, и разработки на основе этого эффективных и безопасных хронотерапевтических схем их лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Агаджанян Н. А. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня / Н. А. Агаджанян, Д. Г Губин // Успехи физиологических наук. – 2004. — Т. 35, № 2. — С. 57-72.
2. Арушанян Э. Б. Хронофармакология / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь., 2000. – 565 с.

3. Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – М.: Триада-Х., 2000. – 488 с.
4. Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина / С. И. Рапопорт, В. А. Фролов, Л. Г. Хетагурова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
5. Хетагурова Л. Г. Хронопатология. Экспериментальные и клинические аспекты / Л. Г. Хетагурова, К .Д. Салбиев, С. Д. Беляев. – М. : Наука, 2004. – 234 с.
6. Хильдебрандт Г. Н. Хронобиология и хрономедицина / Г. Н. Хильдебрандт, М. В. Мозер, М. Д. Лехофер. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
7. Христич Т. Н. Хроноритмы и особенности течения хронического панкреатита / Т. Н. Христич, В. П. Пишак // Газета Новости медицины и фармации. – 2007. – С. 226.

УДК 612.386:57.034:616-08

С. М. Дроговоз, М. П. Тимофєєв, К. О. Калько

БІОРИТМИ – МАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ШЛУНКО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Циркадіанна (добова) ритмічність у діяльності ШКТ забезпечує оптимальне функціонування організму. В цілому моторна та секреторна активність органів ШКТ вища в активну фазу доби (день). Фізіологічна ритмічність є суттєвим показником відсутності патологічних процесів в даній системі та в організмі в цілому. В патогенезі хвороб органів ШКТ проходить порушення показників їх нормальної ритмічності і формування десинхронозу – стану, який супроводжує всі захворювання. Дуже важливим при призначенні лікарських засобів є врахування даних ритмічної роботи печінки як метаболічного центру організму. Значення норморитмів, а також вміння встановити їх порушення (десинхроноз) є дуже важливим для оптимізації діагностики гастроентерологічних захворювань і розробки на основі цього ефективних і безпечних хронотерапевтичних схем їх лікування.

Ключові слова: шлунково-кишковий тракт, циклічні зміни, коливання, ритмічність, лікування

UDC 612.386:57.034:616-08

S. M. Drogovoz, M. P. Timofeyev, K. O. Kalko

BIOLOGICAL RHYTHMS AS MARKERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT FUNCTION

Circadian (daily) rhythm in GIT activity provides the optimal organism's function. Generally, motor and secretory activity of the GIT organs is higher in the active phase of the day (during the day time). Physiological rhythmicity is the significant indicator of the absence of the pathological processes in this system and in organism in general. In pathogenesis of the GIT organs' diseases the disturbance of the normal rhythmicity parameters occurs and formation of desynchronosis appears – the stage that accompanies all the diseases. An important role in prescribing medicines should be given to the rhythmic activity of the liver as to the main metabolic center of the organism. The significance of standards and also the ability to determine their violations (desynchronosis) is very important in optimization of gastroenterological diseases' diagnostics and in development of efficient and safe regiments of chronotherapeutic treatment based on it.

Key words: gastrointestinal tract; cyclical change; vibration; rhythm; treatment

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12
Кафедра фармакології НФаУ
тел. (057)706-30-69

Надійшла до редакції:
12.04.2013