

Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов, Е.В. Будкевич*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ УПРАВЛЕНИЯ БИОРИТМАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

В обзоре показана роль хронобиологического подхода как одного из перспективных путей при разработке и тестировании функциональных продуктов питания как раздела современной прикладной биотехнологии.

Функциональные продукты, лечебное питание, биоритмы.

Введение

В ряду важнейших проблем сохранения здоровья особое место занимает изучение вопросов питания, поскольку именно пищеварение обеспечивает энергетические и пластические этапы обмена веществ и нормализации функций. Одним из путей является разработка функциональных продуктов питания. Целью работы является анализ современной литературы для разработки теоретической основы создания функциональных продуктов, направленных на наиболее чувствительное «звено» организма – организацию биологических ритмов.

Обсуждение

В 80-х годах академией наук Японии было введено понятие «functional food», или функциональные продукты питания. В настоящее время Национальным институтом здоровья и питания в Японии выделяются две группы продуктов под общим названием «пища для здоровья» – Food with Health Claims (FHC). Первая группа Food with Nutrient Function Claims (FNFC) может рассматриваться как «пища для функционального питания», она содержит двенадцать витаминов, включая витамин А, тиамин, рибофлавин, В-6, В-12, С, Е, D, биотин, пантотеновую кислоту, фолиевую кислоту, ниацин, а также кальций, железо, цинк, магний и медь. Порция содержит 30 % от суточной нормы и удовлетворяет минимальным стандартам ежедневного свободного использования. Вторая группа, получившая наибольшую известность во всем мире, Food for Specified Health Uses (FOSHU) – «специальная пища для здоровья», содержащая комбинации из нескольких ингредиентов, которые оказывают благоприятное воздействие на физиологические функции человеческого организма, поддерживая и укрепляя здоровье. Возможно использование данных продуктов как альтернатива медикаментозной терапии при соблюдении стандартизированных норм [1]. Наиболее сложным вопросом применения функциональных продуктов питания является поиск биомаркеров эффективности данных продуктов и путей их воздействия на организм. В настоящее время используются статические показатели всасывания, распределения и метаболизма. Это не дает полной «картины» физиологических процессов. В зарубежной литературе выдвигается тезис о необходимости оценки биомаркеров функциональности продуктов пита-

ния в динамике за сутки [2]. Какова же роль продуктов (как обычных, так и функциональных) в организации биоритмов и почему именно биоритмы рассматриваются в роли биомаркеров функциональности продуктов питания? Современные исследования в хронобиологии и хрономедицине позволяют рассмотреть этот вопрос с теоретических позиций.

Ритмичность как неотъемлемо присущее живой природе свойство и одна из фундаментальных особенностей функционирования организма может быть индикатором и непосредственным механизмом действия пищевых продуктов. Основное назначение ритмичности заключается в поддержании гомеостаза при постоянных воздействиях факторов внешней среды. При этом гомеостаз понимается не как устойчивость внутренней среды, а как колебательный периодический процесс – ритмостаз. В современной биоритмологии сложилось представление о ритмостазе как лабильном соотношении ритмов различных частот для каждого показателя жизнедеятельности [3, с. 9]. Гармоничное согласование в живых системах достигается благодаря замечательной особенности колебательных процессов – стремлению к синхронизации, которая является оптимальным условием для существования организма.

В результате эволюции ведущее значение приобрели суточные или циркадианные ритмы (ЦР), обнаруживающиеся на различных уровнях – от субклеточного до системного. Вся циркадианная система состоит из автономных колебателей, каждый характеризуется собственной ритмичностью, но система синхронизируется ведущим осциллятором, позволяя согласовать смену дня и ночи с живыми системами для оптимального существования организма. Это обуславливает синхронизацию физиологических процессов и молекулярных механизмов с внешними сигналами времени [4]. У млекопитающих регуляция РЦ осуществляется через управляющий центр, расположенный в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ). Свет через ретино-гипоталамический тракт (РТТ) изменяет (навязывает) функциональную активность клеток СХЯ, являясь «временязадателем» (Zeitgeber) гипоталамических часов. СХЯ синхронизирует другие осцилляторы организма через ядра гипоталамуса по путям вегетативной нервной системы и гормональным сигналам (рис. 1А – световой режим навязывает ритмичность).

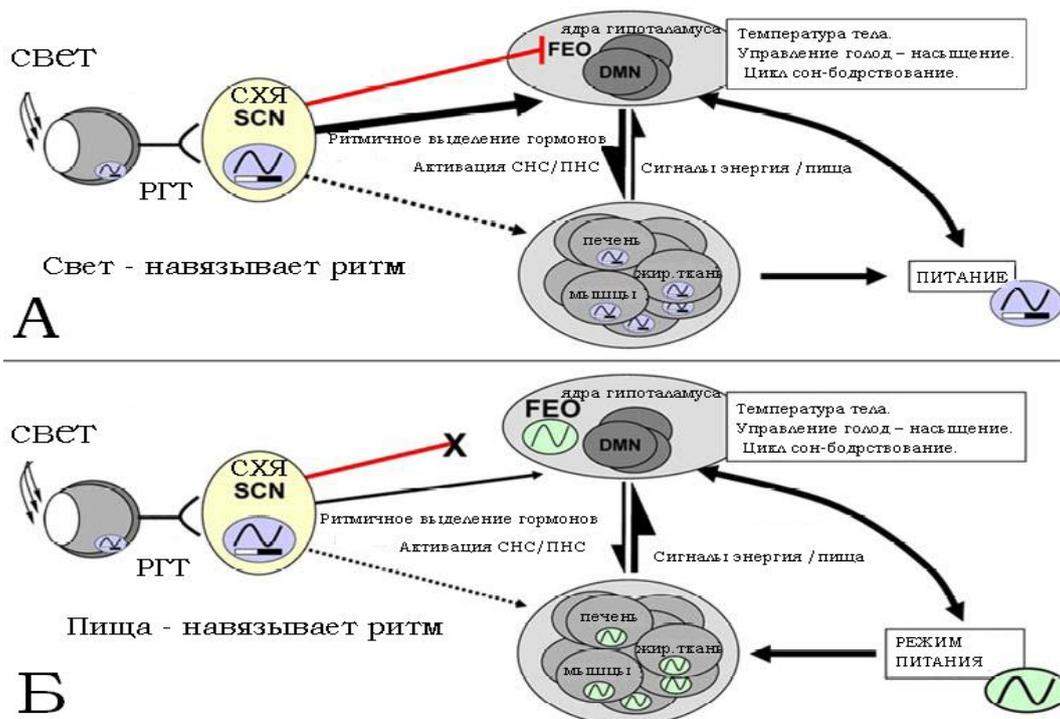


Рис. 1. Механизм синхронизации суточной ритмики физиологических функций [23]: РГТ – ретино-гипоталамический тракт; SCN (СХЯ) – супрахиазматические ядра гипоталамуса; FEO – food-entrainable oscillator (обусловленный пищей осциллятор); DMN – dorsomedial nucleus (дорсомедиальные ядра гипоталамуса)

Рассогласование ритмов между собой или с внешними датчиками времени рассматривается как десинхронизация и характеризуется как состояние поиска адаптации. Так, при перемещении человека в другой часовой пояс циркадианный ритм становится неадекватным по отношению к датчикам нового времени и развивается внешний десинхронизация. Начинается перестройка сложившейся ранее системы ЦР организма. При этом физиологические функции перестраиваются с различной скоростью, нарушается фазовая структура ритмов физиологических функций – развивается внутренний десинхронизация, сопровождающий весь период приспособления организма к новым временным условиям и длящийся иногда на протяжении нескольких месяцев. Развитие внутреннего десинхронизация сопровождается рядом компенсаторных перестроек параметров ритмов, направленных на попытку прекратить развитие десинхронизация. Такие перестройки прежде всего отражаются на амплитуде, уровне, а в дальнейшем и на форме кривой суточного ритма функций организма [3, 5]. При экстренном рассогласовании датчиков времени и суточных ритмов организма (например, реакция на быстрое однократное перемещение в широтном направлении) развивается острый десинхронизация.

Повторные рассогласования датчиков времени и суточных ритмов организма (например, реакция на повторяющиеся перемещения в трансмеридианном направлении или при адаптации к работе в ночную смену) могут вызвать хронический десинхронизация. Следовательно, факторы окружающей среды влияют на ритмичность физиологических функций и вызывают различные формы десинхронизация у взрос-

лых, что может являться критерием адаптивных возможностей организма. Возможно либо успешное завершение синхронизация ритмов – физиологический десинхронизация, либо развитие патологии – патологический десинхронизация. Это подтверждается исследованиями патофизиологов, выявивших патологический десинхронизация как типовой патологический процесс в форме дезрегуляторной патологии. Любой патологический синдром сопровождается десинхронизацией ЦР, а ее исчезновение является объективным критерием выздоровления или нормализации функций [5, 6], например сна [7]. Исследования последних лет показывают возможность влиять на здоровье с целью его оптимизации через нормализацию функционирования циркадианной системы путем воздействия на СХЯ через свет [8].

Однако не все физиологические функции строго зависят от данного времязадателя. Эксперименты по удалению и трансплантации ткани СХЯ показали, что у реципиента восстанавливаются двигательный ЦР и ритмическая экспрессия CLOCK генов в некоторых периферических тканях (печень, почки). Ритмы мелатонина, секреции глюкокортикоидов и экспрессии CLOCK генов в сердце и селезенке не восстанавливаются [9–12]. Это подтверждается согласованием суточных ритмов с пищевым поведением, а также углеводным и липидным обменами [13–15] и суточными нарушениями обмена веществ при метаболическом синдроме (ожирение, диабет и болезни сердечно-сосудистой системы) [16–19]. В исследованиях на крысах повышение жирности пищи на 31 % привело к повышению массы тела на 25 % через 2 месяца и значительным нарушениям ЦР

гормонов гипофиза, надпочечников и половых гормонов с признаками развития инсулинорезистентности и воспаления [20]. Содержание животных на высокобелковой безуглеводной диете приводит к потере веса, повышению потребления кислорода и выделения углекислого газа в светлое время суток, изменяется ЦР частоты дыхания и температуры [21].

Следовательно, компоненты пищи, изменяющие обмен веществ, могут повлиять на ритмическую организацию функций в стороны их нормализации или ухудшения. Так, у мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жира, приводила к нарушениям ЦР на молекулярном уровне с нарушением экспрессии генов [22]. В обзоре [23] приводятся подтверждения наличия сети осцилляторов в различных органах, которые изменяют суточную ритмичность поведения и физиологических функций, особенно в ситуации, когда свет не доминирует как времязадател, например, при ограничении в питании. Эксперименты с ограничением кормления показывают существование других осцилляторов, обусловленных пищей, расположенных за пределами СХЯ, способных согласовывать поведение и физиологические функции с графиком кормления [24, 25]. Для поиска часов, лежащих в основе циркадианных ритмов и пищевого поведения, исследовали мутации генов – часов и нокаутных животных (гены: CLOCK и его гомологов NPAS2, CRY1/CRY2, BMAL1, PER1). Эти исследования позволяют предположить, что ген PER2 может иметь решающее значение организации функций осциллятора, обусловленного пищей, при этом периферические осцилляторы являются ведомыми, а печень и почки потенциально не могут претендовать на данную роль. Где же находится анатомически центр осциллятора, обусловленного пищей? Возможно, это ядра гипоталамуса, регулирующие гомеостаз и возбуждение, например паравентрикулярные и дорсомедиальные (рис. 1Б – пища и режим питания навязывают ритмичность) [23]. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система может выступать как посредник в навязывании ритмичности периферическим органам и системам [26]. Кроме этого, возможен другой путь навязывания циркадианной ритмичности из коры больших полушарий. Так, в последние годы выдвигается висцеральная гипотеза функционального назначения сна [27] – во время сна прерывается поток информации от внешней среды в кору для освобождения нейронов и переключения их для обработки информации о текущем физическом состоянии тела, а в частности, от пищеварительной системы по нервным каналам [28]. Одновременно желудочно-кишечный тракт является крупнейшим эндокринным и паракринным органом, изменяющим уровень гормонов в крови, что воздействует на ритмическую организацию [29]. Обнаружена тесная взаимосвязь между пищевым рационом и возможностью коррекции биологических часов с увеличением продолжительности жизни лабораторных животных [30].

Теоретический анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет говорить о пище как о наиболее доступной форме воздействия на ритмическую организацию функций органов и систем, а

следовательно, на сохранение ритмостаза в рамках физиологической нормы. Это открывает большую возможность создания и использования функциональных продуктов со специальным дизайном для различных групп населения с учетом различных параметров (возраст, сменность работы, смена часовых поясов и т.д.).

Список литературы

1. Yamada, K. Health claim evidence requirements in Japan / K. Yamada, N. Sato-Mito, J. Nagata, K. Umegaki // *The Journal of Nutrition*. – 2008. – № 138(6). – P. 1192–1192.
2. Verhagen, H. Assessment of the efficacy of functional food ingredients-introducing the concept «kinetics of biomarkers» / H. Verhagen, S. Coolen, G. Duchateau, M. Hamer, J. Kyle, A. Rechner // *Mutation research*. – 2004. V. 551. – P. 65–78.
3. Агаджанян, Н.А. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания / Н.А. Агаджанян, Г.Д. Губин, Д.Г. Губин, И.В. Радыш. – Тюмень: Изд-во Тюменского государственного университета, 1998. – 168 с.
4. Reppert, S.M. Coordination of circadian timing in mammals / S.M. Reppert, D.R. Weaver // *Nature*. – 2002. V. 418. – № 6901. – P. 935–941.
5. Хетагурова, Л.Г. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья / Л.Г. Хетагурова, К.Д. Салбиев. – Владикавказ: Проект-Пресс, 2000. – 175 с.
6. Хильдебрант, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрант, М. Мозер, М. Лехофер. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
7. Индивидуальность циркадианных показателей цикла сон-бодрствование / Р.О. Будкевич // Сон и тревожность / под общ. ред. Е.В. Вербицкого. – Ростов н/Д: Изд-во ЮНЦ РАН, 2008. – С. 157–174.
8. Shirani, A. Illuminating rationale and uses for light therapy / A. Shirani, E.K. St. Louis // *J Clin Sleep Med*. – 2009. V. 5. – № 2. – P. 155–163.
9. Ralph, M.R. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period / M.R. Ralph, R.G. Foster, F.C. Davis, M. Menaker // *Science*. – 1990. V. 247. – № 4945. – P. 975–978.
10. Silver, R. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms / R. Silver, J. LeSauter, P.A. Tresco, M.N. Lehman // *Nature*. – 1996. V. 382. – P. 810–813.
11. Sujino, M. Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian behavioral rhythms of genetically arrhythmic mice / M. Sujino, K.H. Masumoto, S. Yamaguchi, G.T. van der Horst, H. Okamura // *Inouye Curr. Biol*. – 2003. – № 13. – P. 664–668.
12. Guo, H. Suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: effects of transplanting the pacemaker / H. Guo, J.M. Brewer, M.N. Lehman, E.L. Bittman // *J. Neurosci*. – 2006. V. 26. – P. 6406–6412.
13. Rutter, J. Metabolism and the control of circadian rhythms / J. Rutter, M. Reick, S.L. McKnight // *Annu. Rev. Biochem*. – 2002. V. 71. – P. 307–331.
14. Kaasik, K. Reciprocal regulation of haem biosynthesis and the circadian clock in mammals / K. Kaasik, C.C. Lee // *Nature*. – 2004. V. 430. – P. 467–471.
15. Tu, B.P. Metabolic cycles as an underlying basis of biological oscillations / B.P. Tu, S.L. McKnight // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. – 2006. – № 7. – P. 696–701.
16. Karlsson, B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people / B. Karlsson, A. Knut

son, B. Lindahl // *Occup. Environ. Med.* – 2001. V. 58. – P. 747–752.

17. Gangwisch, J.E. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. / J.E. Gangwisch, D. Malaspina, B. Boden-Albala, S.B. Heymsfield // *Sleep.* – 2005. V. 28. – P. 1289–1296.

18. Chaput, J.P. Relationship between short sleeping hours and childhood overweight/obesity: results from the 'Quebec en Forme' Project. / J.P. Chaput, M. Brunet, A. Tremblay // *Int. J. Obes. (London).* – 2006. V. 30. – P. 1080–1085.

19. Gallou-Kabani, C. Lifelong circadian and epigenetic drifts in metabolic syndrome / C. Gallou-Kabani, A. Vige, C. Junien // *Epigenetics.* – 2007. – № 2. – P. 137–146.

20. Cano, P. Effect of a high-fat diet on 24-hour pattern of circulating adipocytokines in rats / P. Cano, D.P. Cardinali, M.J. Rios-Lugo, M.P. Fernández-Mateos, C.F. Reyes Toso, A.I. Esquifino // *Obesity (Silver Spring).* – 2009. V. 17. – № 10. – P. 1866–1871.

21. Yamaoka, I. Circadian changes in core body temperature, metabolic rate and locomotor activity in rats on a high-protein, carbohydrate-free diet / I. Yamaoka, M. Hagi, M. Doi // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* – 2009. V. 55. – № 6. – P. 511–517.

22. Barnea, M. High-fat diet followed by fasting disrupts circadian expression of adiponectin signaling pathway in muscle and adipose tissue / M. Barnea, Z. Madar, O. Froy // *Obesity (Silver Spring).* – 2010. V. 18. – № 2. – P. 230–238.

23. Bechtold, D.A. Energy-responsive timekeeping / D.A. Bechtold // *J of Genetics.* – 2008. V. 87. – № 5. – P. 447–458.

24. Mistlberger, R.E. Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms / R.E. Mistlberger // *Neurosci. Biobehav.* – 1994. V. 18. – P. 171–195.

25. Stephan, F.K. The «other» circadian system: food as a Zeitgeber / F.K. Stephan // *J. Biol. Rhythms.* – 2002. V. 17. – P. 284–292.

26. Girotti, M. Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: system-wide shifts in response to a restricted feeding schedule / M. Girotti, M.S. Weinberg, R.L. Spencer // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2009. V. 296. – № 4. – P. 888–897.

27. Pigarev, I. Cortical evoked responses to magnetic stimulation of macaque's abdominal wall in sleep-wake cycle / I. Pigarev, H. Almirall, M.L. Pigareva // *Acta Neurobiol Exp.* – 2008. V. 68. – № 1. – P. 91–96.

28. Pigarev, I. Visceral signals reach visual cortex during slow wave sleep: study in monkeys / I. Pigarev, H. Almirall, M.L. Pigareva, V. Bautista, A. Sánchez-Bahillo, C. Barcia, M.T. Herrero // *Acta Neurobiol Exp.* – 2006. V. 66. – № 1. – P. 69–73.

29. Thor, P.J. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility / P.J. Thor, G. Krolczyk, K. Gil, D. Zurowski, L. Nowak // *J of Physiology and pharmacology.* – 2007. V. 58. – № 6. – P. 97–105.

30. Froy, O. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: Implications for aging and longevity / O. Froy, R. Miskin // *Ag-ing.* – 2010. V. 2. – № 1. – P. 7–27.

ГОУ ВПО «Северо-Кавказский
государственный технический университет»,
355028, Россия, г. Ставрополь, проспект Кулакова, 2.
Тел.: (8652) 23-39-43
e-mail: info@ncstu.ru

*ГОУ ВПО «Ставропольская государственная
медицинская академия»,
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
Тел.: (8652) 35-26-84
e-mail: postmaster@stgma.ru

SUMMARY

R.O. Budkevich, I.A. Evdokimov, E.V. Budkevich*

Theoretical background of biorhythms control using functional foods

The review shows the role of the chronobiological approach as one of the promising ways for the development and testing of functional foods as a section of modern biotechnology.

Functional foods, health foods, biorhythms.

North Caucasus State Technical University,
2 Kulakova, Stavropol, 355029, Russia
Phone: +7 (8652) 23-39-43
e-mail: info@ncstu.ru

*Stavropol State Medical Academy,
310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia
Phone: +7 (8652) 35-26-84
e-mail: postmaster@stgma.ru

