

## К ВОПРОСУ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ С УЧЕТОМ ЦИРКАННУАЛЬНЫХ РИТМОВ АДАПТИВНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

Барабаш Л.В., Левицкий Е.Ф., Кремено С.В.

Филиал ТНИИКиФ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования явилось изучение цирканнуальной динамики показателей гормональной регуляции, липидного обмена и оксидативной системы организма здоровых мужчин и женщин, проживающих в условиях Западной Сибири.

Ежемесячно в течение пяти лет (2005–2009 гг.) на условиях добровольного информированного согласия были обследованы 580 здоровых доноров (370 мужчин и 210 женщин) в возрасте от 25 до 47 лет. В сыворотке крови определяли концентрации кортизола, инсулина, гормонов тиреоидной системы, холестерина и его фракций, триглицеридов, продуктов липопероксидации, активность каталазы. Полученные данные были обработаны методами математического и статистического анализа.

Анализ результатов показал, что активность функционирования регуляторных систем организма на всех уровнях организации претерпевает существенные изменения в течение года, а выявленные корреляции являются свидетельством причинно-следственных отношений между системами, обеспечивающих компенсаторно-приспособительные механизмы в постоянно изменяющихся условиях среды проживания. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра диагностических критериев и расширения понятия нормы с учетом окологодовой динамики функционирования физиологических систем организма.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цирканнуальная динамика, адаптация, гормональная регуляция, диагностические критерии.

### Введение

В настоящее время ученые предлагают рассматривать уровень здоровья человека через призму временной организации живых систем, а биологические ритмы использовать в качестве меры нормы и адаптационных способностей организма [1]. Именно ритмичность биологических процессов, по мнению Л.Г. Хетагуровой, обеспечивает формирование компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации организма к меняющимся условиям среды обитания, а способность адекватно отвечать на различные эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность и здоровье организма [2–5].

Мы постоянно сталкиваемся с терминами «норма», «референсные интервалы», однако в клинической практике далеко не всегда учитывается ритмичность организации живых систем. Понятие нормы, по мнению ряда авторов, включает в себя, в том числе, и способность к адаптации, в отношении которой выделяют так называемую адаптивную норму, являющуюся результатом адаптационных перестроек. Многие исследователи отмечают, что нередко нормальная вариабельность уровня лабораторных показателей в крови может быть соотносимой со значениями, присущими патологическим состояниям, и даже превышать их [6, 7]. В связи с этим возникает проблема в разрешении ряда вопросов и в области диагностики состояния организма, суть которых состоит в том, чтобы дополнить существующие клиничко-лабораторные критерии оценки исходного состояния и эффективности проводимого лечения с позиции биоритмологии [8]. В на-

✉ *Барабаш Лидия Владимировна*, тел. 8-913-866-3406;  
e-mail: kdl@niikf.tomsk.ru

стоящее время вопросы суточной периодики функционирования основных регуляторных систем организма в норме и при патологии, а также использования этих знаний в медицинской практике на сегодняшний день довольно хорошо освещены, при этом число работ, посвященных изучению окологодовой (цирканнуальной) вариабельности функционирования систем, ответственных за процессы адаптации, на сегодня весьма невелико. Учет цирканнуальной структуры адаптивных систем организма не только обеспечит адекватность оценки состояния физиологических систем организма в изменяющихся условиях среды проживания, но и позволит снизить вероятность погрешности диагностических заключений, которые могут привести к назначению ошибочной терапии. Особенно актуальны эти исследования в географических зонах, где существует четко выраженная контрастность сезонов, какой является Западная Сибирь, характеризующаяся не только четкостью сезонных изменений, но и в отличие от многих других регионов большим разнообразием метеорологических условий.

Цель исследования – изучить цирканнуальную динамику ряда лабораторных показателей, характеризующих состояние регуляторных систем организма здоровых мужчин и женщин, проживающих в условиях Западной Сибири.

## Материал и методы

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 580 здоровых доноров (370 мужчин и 210 женщин) в возрасте от 25 до 47 лет. Обследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (2003).

Критериями включения в исследование являлись: возраст младше 50 лет, прохождение регулярного (не реже одного раза в год) профилактического осмотра или диспансеризации, отрицательные результаты анализа на ВИЧ, RW, HBsAg, Anti-HCV-total. Критериями исключения из исследования являлись: наличие кардиоваскулярных жалоб и системных

заболеваний, эндокринная патология. Кровь для исследования забирали ежемесячно (у 12–20 человек в месяц) в период с 2005 по 2009 г. натощак в утренние (с целью исключения влияния на исследуемые показатели циркадианных ритмов) часы (8:15–9:00 местного времени).

Концентрацию гормонов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем следующих производителей: для инсулина – Diagnostic Sistem Laboratories (DRG Diagnostic, США), для кортизола, трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ), тиреотропного гормона (ТТГ), тестостерона – «СтероидИФА-кортизол», «ТироидИФА-трийодтиронин-01», «ТироидИФА-тироксин-01», «ТироидИФА-ТТГ-01», «СтероидИФА-тестостерон-01» (АлкорБио, Россия) соответственно. Об активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по концентрации в сыворотке 2-ТБК-активных соединений (условно обозначаемых как МДА), которые определяли по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность каталазы в сыворотке крови оценивали по методу М.А. Королюк и соавт. Содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) определяли на биохимическом анализаторе Cobas с 111 (Roche Diagnostics, Швейцария). Степень напряжения метаболических процессов и адаптивных реакций оценивали по значениям кортизол-инсулинового отношения (К/И) и представляли в формате  $K/I \cdot 10^{-1}$ . Аналитическая стандартизация обеспечена внутривнутрилабораторным контролем качества, выполняемым в строгом соответствии с приказом МЗ РФ № 45 от 07.02.2000 г. «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» [9].

Параметры хронограмм – период  $T$ , амплитуду  $A$ , акрофазу  $f$  и мезор  $u$  – вычисляли с помощью модифицированного косинор-анализа [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета PASW Statistics 18, версия 18.0.0 (30.07.2009) (SPSS Inc., США, обладатель лицензии – ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России). Для проверки гомогенности (чтобы исключить вероятность влияния на результат возрастного фактора) ежемесячных групп наблюдений применяли тест Левена. Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В соответствии с полученными результатами использовали следующие методы статистической обработки: тест Краскела–Уоллиса и  $U$ -критерий Манна–Уитни. Для оценки согласованности изменений переменных вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Полученные данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стан-

дартное отклонение, или  $Me [Q_1; Q_3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_1$  – нижний квартиль,  $Q_3$  – верхний квартиль.

### Результаты

Хроноанализ динамики концентрации гормонов и липидов показал наличие выраженной цирканнуальной (1 год ± 2 мес) вариабельности как у мужчин, так и у женщин (табл. 1). Установлено, что акрофаза глюкокортикоидной функции надпочечников у мужчин и женщин приходится на июнь-июль, а синтез инсулина – на август-сентябрь. Минимальные значения концентраций кортизола и инсулина у групп обоих полов наблюдаются в зимние месяцы (декабрь-февраль). Межгрупповые сравнения показали значимые ( $p = 0,026$  и  $0,028$  – для кортизола и  $p = 0,029$  и  $0,046$  – для инсулина, у мужчин и женщин соответственно) различия между максимальными и минимальными значениями концентрации гормонов. Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи между динамикой концентраций кортизола и инсулина:  $r_s = 0,130$ ,  $p = 0,044$  у женщин и  $r_s = 0,117$ ,  $p = 0,032$  – у мужчин, что, вероятно, и определяет относительное постоянство отношения

К/И

в течение года, несмотря на выраженную цирканнуальную изменчивость концентрации непосредственно самих гормонов. На незначительность колебаний отношения К/И в окологодовом периоде указывает и отсутствие статистически значимых различий между максимальными и минимальными значениями данного показателя.

Таблица 1

| Хронобиологические параметры показателей гормональной регуляции и липидного обмена у здоровых мужчин и женщин, проживающих в Западной Сибири |      |        |       |        |        |
|--|------|--------|-------|--------|--------|
| Показатель   | Пол  | T, мес | A     | f, мес | u      |
| Кортизол, моль/л   | Муж. | 11,5   | 76,97 | 7,1    | 540,98 |
|  | Жен. | 10,2   | 90,89 | 6,9    | 470,21 |
| Инсулин, мкМЕ/л  | Муж. | 10,8   | 3,03  | 8,8    | 19,60  |
|  | Жен. | 12,7   | 4,00  | 8,9    | 20,70  |
| К/И, усл. ед.  | Муж. | 14,0   | 0,73  | 4,1    | 4,39   |
|  | Жен. | 9,8    | 0,89  | 5,6    | 3,97   |
| ТТГ, мкМЕ/мл   | Муж. | 12,0   | 0,40  | 2,8    | 1,61   |
|  | Жен. | 12,4   | 0,27  | 1,4    | 1,43   |
| Т <sub>3</sub> , нмоль/л   | Муж. | 14,0   | 0,13  | 5,0    | 1,69   |
|  | Жен. | 12,3   | 0,23  | 5,4    | 1,59   |
| Т <sub>4</sub> , нмоль/л   | Муж. | 11,7   | 5,10  | 9,2    | 100,91 |
|  | Жен. | 12,7   | 10,4  | 8,9    | 111,52 |
| Тестостерон, нмоль/л   | Муж. | 10,2   | 6,27  | 8,9    | 32,79  |
| ХС, ммоль/л  | Муж. | 10,5   | 0,27  | 5,0    | 4,70   |
|  | Жен. | 11,5   | 0,35  | 3,1    | 4,98   |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л   | Муж. | 12,0   | 0,13  | 4,5    | 1,44   |
|  | Жен. | 11,6   | 0,18  | 4,3    | 1,54   |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л   | Муж. | 10,0   | 0,21  | 4,5    | 2,87   |
|  | Жен. | 11,6   | 0,32  | 3,2    | 2,93   |
| ТГ, ммоль/л  | Муж. | 10,4   | 0,10  | 11,8   | 0,91   |

Жен. | 14,5 | 0,09 | 10,1 | 0,98

Анализ функционирования системы «гипофиз – щитовидная железа» на протяжении года показал, что максимальная концентрация ТТГ имела место в зимне-весенний период. У мужчин пик концентрации приходится на февраль-март, у женщин – на январь-февраль. Минимальные значения ТТГ у мужчин и женщин зафиксированы в сентябре-октябре и августе-сентябре соответственно и статистически значимо отличаются от концентраций ТТГ, наблюдаемых в акрофазе ( $p = 0,022$  у мужчин,  $p = 0,042$  у женщин). Динамика концентрации гормонов щитовидной железы также демонстрирует окологодовую цикличность. При этом было выявлено, что акрофаза содержания Т<sub>3</sub> (более активной формы) как у мужчин, так и у женщин приходится на апрель-май, а Т<sub>4</sub> – на сентябрь-октябрь. Нарастание концентрации Т<sub>3</sub> в весенние месяцы, вероятно, происходит за счет дейодизации под влиянием ТТГ, в связи с тем, что содержание тироксина в эти месяцы минимальное. Регулирующее влияние ТТГ на уровень Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> посредством активации процессов дейодирования тироксина подтверждается выявленными отрицательными корреляциями между ТТГ и Т<sub>4</sub> ( $r_s = -0,144$ ,  $p = 0,034$  – у мужчин,  $r_s = -0,122$ ,  $p = 0,050$  – у женщин).

Акрофаза синтеза тестостерона, как и инсулина, – основных анаболических гормонов, у мужчин приходится на сентябрь, что свидетельствует об активации процессов синтеза в осенний период. При этом выявлена существенная разница ( $p = 0,018$ ) между концентрацией гормона в акрофазе и минимальной его концентрацией, наблюдаемой в марте-апреле.

Акрофаза концентрации ХС наблюдается в весенние месяцы (в марте у женщин, в апреле – у мужчин), что обусловлено стимуляцией синтеза ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП, акрофаза которых приходится на март-апрель. Минимальные значения концентраций ХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП отмечаются в осенние месяцы (сентябрь-октябрь). Максимальная концентрация ТГ, напротив, зафиксирована в осенне-зимние месяцы: у женщин в октябре-ноябре, у мужчин – в ноябре-декабре. Минимальные значения концентрации ТГ у мужчин и женщин наблюдаются в июне-июле и феврале-марте соответственно.

Полученные результаты косинор-анализа, дисперсионного анализа и парных сравнений между месяцами позволили нам выделить определенные временные интервалы годового цикла эндокринной регуляции и липидного обмена здоровых мужчин и женщин (табл. 2, 3). Установлено, что концентрация гормонов и липидов как у мужчин, так и у женщин статистически значимо отличается в разные временные интервалы го-

да. При проведении гендерного анализа для выявления различий между полами было обнаружено, что у женщин амплитудные значения большинства гормонов и показателей липидного обмена превышают (в отношении  $T_3$  и  $T_4$  этот показатель выше практически в два раза) таковые у мужчин, что является свидетельством лучшей адаптированности женского организма к изменяющимся условиям среды обитания. В подтверждение этого высказывания мы сравнили абсолютную разницу концентрации гормонов в точках максимума и минимума у мужчин и женщин. Оказалось, что у женщин это значение в отношении инсулина,  $T_3$ ,  $T_4$

было выше такового у мужчин. Сравнение среднегодовых значений концентрации гормонов (табл. 4) показало, что у мужчин среднегодовой уровень кортизола, ТТГ,  $T_3$  и индекса К/И статистически значимо превышает таковой у женщин, а уровень  $T_4$  существенно ниже этого показателя у женщин, что свидетельствует о том, что в мужском организме процессы метаболизма протекают на более высоком уровне. Что касается липидного обмена, то статистически значимые различия выявлены только по уровню содержания ХС-ЛПВП – у женщин данный показатель существенно ( $p = 0,049$ ) выше.

Таблица 2

| Концентрация гормонов в разные временные интервалы годового цикла у здоровых мужчин и женщин, проживающих в Западной Сибири |      |  |  |       |
|---|------|--|--|-------|
| Показатель  | Пол  | Временной интервал                         | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]              | p     |
| Кортизол, нмоль/л   | Муж. | март-июль, max<br>декабрь-февраль, min     | 593,00 [469,50; 736,00]<br>489,00 [413,00; 578,00] | 0,000 |
|   | Жен. | март-июль, max<br>октябрь-февраль, min     | 507,50 [433,00; 687,00]<br>412,6 [360,50; 494,50]  | 0,000 |
| Инсулин, мкМЕ/л   | Муж. | август-октябрь, max<br>декабрь-март, min   | 19,90 [11,05; 32,10]<br>14,00 [9,20; 22,10]        | 0,003 |
|   | Жен. | август-октябрь, max<br>декабрь-май, min    | 21,80 [14,65; 35,80]<br>15,25 [10,70; 25,30]       | 0,029 |
| ТТГ, мкМЕ/мл  | Муж. | январь-апрель, max<br>июнь-октябрь, min    | 1,80 [1,10; 2,80]<br>1,20 [0,90; 1,70]             | 0,003 |
|   | Жен. | декабрь-март, max<br>апрель-сентябрь, min  | 1,50 [0,90; 2,20]<br>1,10 [0,70; 1,50]             | 0,016 |
| $T_3$ , нмоль/л   | Муж. | март-июнь, max<br>июль-декабрь, min        | 1,90 [1,60; 2,10]<br>1,70 [1,30; 1,90]             | 0,000 |
|   | Жен. | март-июнь, max<br>август-декабрь, min      | 1,80 [1,70; 2,00]<br>1,50 [1,10; 1,70]             | 0,000 |
| $T_4$ , нмоль/л   | Муж. | август-ноябрь, max<br>март-май, min        | 107,30 [96,50; 121,60]<br>93,70 [84,90; 105,15]    | 0,000 |
|   | Жен. | август-октябрь, max<br>февраль-апрель, min | 114,50 [104,20; 128,20]<br>101,20 [92,60; 109,60]  | 0,002 |
| Тестостерон, нмоль/л  | Муж. | июль-октябрь, max<br>декабрь-май, min      | 34,50 [27,70; 39,00]<br>29,05 [20,10; 33,50]       | 0,000 |

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: p – уровень значимости различий между временными интервалами.

Таблица 3

| Концентрация показателей липидного обмена в разные временные интервалы годового цикла у здоровых мужчин и женщин, проживающих в Западной Сибири |      |   |  |       |
|---|------|---|--|-------|
| Показатель  | Пол  | Временной интервал                          | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]  | p     |
| ХС, ммоль/л   | Муж. | февраль-апрель, max<br>сентябрь-ноябрь, min | 4,80 [4,15; 5,64]<br>4,50 [3,88; 5,14] | 0,003 |
|   | Жен. | февраль-апрель, max<br>июль-сентябрь, min   | 5,18 [4,89; 5,68]<br>4,58 [4,36; 5,27] | 0,016 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л  | Муж. | февраль-апрель, max<br>сентябрь-январь, min | 1,55 [1,26; 1,86]<br>1,28 [0,99; 1,55] | 0,000 |
|   | Жен. | март-май, max<br>сентябрь-декабрь, min      | 1,67 [1,36; 1,92]<br>1,38 [1,05; 1,66] | 0,000 |
| ТГ, ммоль/л   | Муж. | сентябрь-январь, max<br>май-июль, min       | 1,00 [0,76; 1,22]<br>0,76 [0,63; 1,14] | 0,001 |

|                  |      |  |  |       |
|------------------|------|--|--|-------|
|                  | Жен. | август-декабрь, max<br>март-июль, min      | 1,03 [0,76; 1,41]<br>0,83 [0,66; 1,07] | 0,011 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | Муж. | февраль-апрель, max<br>октябрь-ноябрь, min | 2,78 [2,24; 3,50]<br>2,61 [1,92; 3,29] | 0,134 |
|                  | Жен. | март-апрель, max<br>август-ноябрь, min     | 3,42 [2,89; 3,72]<br>2,45 [2,19; 3,02] | 0,003 |

Т а б л и ц а 4

| Среднегодовые концентрации гормонов и липидов у мужчин и женщин, проживающих в Западной Сибири ( $M \pm SD$ ) |                      |                      |       |
|---|----------------------|----------------------|-------|
| Показатель  | Мужчины<br>(n = 370) | Женщины<br>(n = 210) | p     |
| Кортизол, нмоль/л   | 542,54 ± 210,12      | 487,70 ± 180,91      | 0,000 |
| Инсулин, мкМЕ/л   | 19,64 ± 9,81         | 20,75 ± 8,07         | 0,535 |
| К/И, усл. ед.   | 4,57 ± 2,54          | 3,32 ± 1,99          | 0,003 |
| ТГГ, мкМЕ/мл  | 1,62 ± 0,94          | 1,43 ± 0,87          | 0,009 |
| T <sub>3</sub> , нмоль/л  | 1,71 ± 0,40          | 1,58 ± 0,40          | 0,000 |
| T <sub>4</sub> , нмоль/л  | 100,91 ± 21,64       | 111,52 ± 33,19       | 0,000 |
| ХС, ммоль/л   | 4,70 ± 1,09          | 4,98 ± 1,12          | 0,124 |
| ХС-ЛПВП ммоль/л   | 1,44 ± 0,44          | 1,54 ± 0,51          | 0,049 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л  | 2,87 ± 1,07          | 2,93 ± 1,14          | 0,287 |
| ТГ, ммоль/л   | 0,91 ± 0,40          | 0,98 ± 0,43          | 0,180 |

Между динамикой липидного обмена и процесса свободнорадикального окисления существует тесная взаимосвязь, о чем свидетельствуют обнаруженные положительные корреляции между показателями ПОЛ и липидного обмена. Так, выявлены связи между МДА и ХС ( $r_s = 0,349, p = 0,000$ ), МДА и ХС-ЛПВП ( $r_s = 0,131, p = 0,034$ ), МДА и ТГ ( $r_s = 0,173, p = 0,008$ ), МДА и ХС-ЛПНП ( $r_s = 0,264, p = 0,000$ ) у женщин и МДА и ПОЛ ( $r_s = 0,181, p = 0,001$ ), МДА и ТГ ( $r_s = 0,295, p = 0,000$ ) у мужчин. При этом динамика активности процессов липопероксидации у мужчин и женщин носит приблизительно полугодовой характер с максимумами в феврале-апреле и августе-октябре. Концентрация ТБК-активных продуктов в указанные месяцы составила 8,60 [7,60; 10,50] мкмоль/л и 8,65 [7,20; 10,17] мкмоль/л у мужчин и 8,84 [7,70; 10,42] мкмоль/л и 8,68 [6,70; 10,20] мкмоль/л у женщин соответственно. Минимальные концентрации МДА у представителей обоих полов наблюдаются в мае-июне и ноябре-январе и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличаются от значений, наблюдаемых в интервалах максимумов. О стимуляции процессов ПОЛ в указанные месяцы свидетельствует и динамика активности каталазы в сыворотке крови, максимальные значения которой наблюдаются в феврале-марте и августе-октябре. С одной стороны, увеличение каталазы в сыворотке может быть связано с повышением ее внутриклеточной активности, а с другой – с повышением проницаемости клеточных мембран (преимущественно эритроцитов) под воздействием продуктов свободнорадикального окисления, что подтверждается наличием положительных корреляций между МДА и

активностью каталазы как у мужчин, так и у женщин ( $r_s = 0,132, p = 0,047$  и  $r_s = 0,164, p = 0,011$  соответственно). Выраженная активность ПОЛ в указанные интервалы годового цикла может свидетельствовать и о недостаточности антиоксидантного потенциала и нарастании напряжения в системе биорадикального гомеостаза, обусловленном инактивацией продуктами ПОЛ антиокислительных ферментов, а также снижении неферментативного потенциала антиокислительной системы. Среднегодовое значение активности каталазы у мужчин составило ( $13,15 \pm 6,75$ ) мккат/л и статистически значимо ( $p = 0,036$ ) превышало таковое у женщин ( $11,97 \pm 5,30$ ) мккат/л, что указывает на более высокий уровень протекания процессов липопероксидации у мужчин.

### Обсуждение

Результаты проведенных биоритмологических исследований показали выраженную цирканнуальную вариабельность концентрации гормонов, показателей липидного обмена и активности ПОЛ у здоровых мужчин и женщин, проживающих в условиях Западной Сибири. Анализ временных параметров, характеризующих функционирование вышеперечисленных систем организма, выявил, что активность последних имеет определенные закономерности. Так, изучение функциональной активности надпочечников, тиреоидной системы и инсулярного аппарата в окологодном периоде показало, что весенне-летний временной интервал характеризуется повышением уровня гормонов, активирующих обменные процессы с преобладанием катаболических реакций, а летне-зимний промежуток отмечен повышением уровня инсулина и тестостерона, стимулирующих анаболические реакции, а также тироксина – наименее активного гормона щитовидной железы. Такая динамика гормональной регуляции, на наш взгляд, может быть обусловлена явлением фотопериодизма и связанным с ним синтезом мелатонина. Рядом исследователей установлено, что поздней осенью и зимой в связи с уменьшением освещенности уровень мелатонина в организме повышается, а весной и летом, наоборот, снижается [11]. О снижении угнетающего воздействия мелатонина на гипоталамо-гипофизарную систему в зимне-весенний временной интервал свидетельствуют проведенные С. Unfried et al. исследования, посвященные изучению

механизмов регуляции мелатонином активности тиреоидной системы [12]. Авторами было показано, что мелатонин подавляет фактор  $E_{\alpha 3}$ , активирующий транскрипцию гена *TTG*. В весенние месяцы начинает повышаться концентрация  $T_3$ , вероятно, за счет стимуляции процессов дейодизации, происходящей под влиянием ТТГ, дозозависимо экспрессирующего дейодиназу [13, 14]. Об активации обменных процессов с преобладанием процессов катаболизма в весенне-летний временной интервал свидетельствует и динамика отношения кортизол-инсулин, максимальные значения которого приходится на март-апрель у мужчин и май-июнь – у женщин. Однако, несмотря на выраженную цирканнуальную изменчивость концентрации непосредственно самих гормонов, колебания этого показателя не столь значительны, на основании чего можно сделать вывод о сохранении относительной стабильности в системе регуляции, предохраняющей от чрезмерного напряжения компенсаторно-приспособительных механизмов в переходные временные интервалы.

Учитывая, что формирование направленности обменных процессов определяется состоянием гормональной регуляции, представляется вполне закономерной окологодная изменчивость и со стороны показателей метаболического статуса организма. Динамика концентрации холестерина и составляющих его фракций обусловлена в первую очередь биоритмическими особенностями гормональной регуляции. Глюкокортикоиды активируют механизмы липолиза, сопровождающиеся накоплением в крови свободных жирных кислот,  $\beta$ -окисление которых способствует стимуляции синтеза ХС. Повышение содержания фракций ХС в указанный временной интервал биологически оправдано с позиции реализации адаптивной стратегии резистентности, учитывая то, что они являются основной транспортной формой жирных кислот, необходимых для обеспечения клеток субстратами энергии. Полученные результаты цирканнуальной вариабельности концентрации ХС согласуются с данными исследований других авторов [15]. Противоположная динамика наблюдается в летне-осенний временной промежуток, когда происходит статистически значимое снижение содержания ХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП и стимуляция синтеза ТГ, максимальные концентрации которого приходится на осенне-зимние месяцы. Связано это с действием инсулина, регуляторная функция которого противоположна действию глюкокортикоидов. Анаболическое влияние инсулина проявляется, с одной стороны, в стимуляции синтеза ТГ, а с другой – в блокировании гидролиза ТГ и высвобождения неэтерифицированных жирных кислот

из инсулинзависимых адипоцитов [16], что подтверждается наличием значимых положительных взаимосвязей между инсулином и ТГ.

Результатом адаптивных перестроек гормональной регуляции и метаболизма липидов является образование и запас энергетически емких соединений. Такие превращения осуществляются в процессе окислительно-восстановительных реакций, сопровождающихся накоплением продуктов свободнорадикального окисления, запускающих, в свою очередь, ряд процессов, запускающих механизмы адаптации.

Гендерный хроноанализ показал, что период и амплитуда изученных показателей практически не имеют различий, однако значения амплитуды и мезора существенно различаются между полами. У женщин значения амплитуд по большинству показателей выше таковых у мужчин, что является свидетельством лучшей адаптированности женского организма к изменяющимся условиям внешней среды: чем больше амплитуда, тем большим выбором обладает организм и, соответственно, тем более он устойчив к факторам внешней среды. У мужчин же кроме низких амплитудных значений наличие более высокого уровня К/И, характеризующего состояние напряжения метаболических реакций, также указывает на сравнительно низкий адаптивный потенциал организма мужчин.

## Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований можно резюмировать, что активность функционирования регуляторных систем организма на разных уровнях организации претерпевает существенные изменения в течение года. Выявленные корреляции являются свидетельством причинно-следственных отношений между системами, обеспечивающих компенсаторно-приспособительные механизмы в постоянно изменяющихся условиях среды проживания. Полученные результаты указывают на необходимость пересмотра диагностических критериев и расширения понятия нормы с учетом окологодной динамики и гендерных особенностей функционирования физиологических систем организма.

## Литература

1. Хетагурова Л.Г. Патофизиология десинхронозов // Владикавказский медико-биологический вестник. 2005. Т. 5, вып. 9, 10. С. 32–41.
2. Баевский Р.М., Сыркин А.Л., Ибатов А.Д., Соболев А.В., Черникова А.Г. Оценка адаптационных возможностей организма и проблемы восстановительной медицины // Вестник восстановительной медицины. 2004. № 2. С. 18–22.
3. Пахарукова Н.А., Пастушкова Л.Х., Мошковский С.А., Ларина И.М. Вариабельность протеома здорового чело-

- века // Биомедицинская химия. 2012. Т. 58, вып. 5. С. 514–529.
4. Nelsestuen G.L., Zhang Y., Martinez M.B., Key N.S., Jilma B., Verneris M., Sinaiko A., Kasthuri R.S. Plasma protein profiling: unique and stable features of individuals // *Proteomics*. 2005. V. 15, № 5. P. 4012–4024. doi: 10.1002/pmic.200401234.
  5. Halberg F., Mult H., Cornélissen G., Hillman D., Beaty L.A., Hong S., Schwartzkopff O., Watanabe Y., Otsuka K., Siegelova J. Chronobiologically interpreted ambulatory blood pressure monitoring in health and disease // *Glob. Adv. Health. Med.* 2012. V. 1, № 2. P. 66–123. doi: 10.7453/gahmj.2012.1.2.012
  6. Kap-Soon N., Do-Youn L., Hak C.J., Joo W.A., Lee E., Chan-Wha K. Protein biomarkers in the plasma of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons // *Proteomics*. 2004. V. 4, № 11. P. 3505–3513. doi: 10.1002/pmic.200400964.
  7. Vermeulen R., Lan Q., Zhang L., Gunn L., McCarthy D., Woodbury R.L., McGuire M., Podust V.N., Li G., Chatterjee N., Mu R., Yin S., Rothman N., Smith M.T. Decreased levels of CXC-chemokines in serum of benzene-exposed workers identified by array-based proteomics // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005. V. 102, № 47. P. 17041–17046. doi: 10.1073/pnas.0508573102.
  8. Portaluppi F., Smolensky M., Touitou Y. Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings // *Chronobiol. Int.* 2010. V. 27, № 9–10. P. 1911–1929. doi: 10.3109/07420528.2010.516381.
  9. Барабаш Л.В., Хон В.Б. Компьютерная система внутрилабораторного контроля качества «ВлКК» // Компьютерные учебные программы и инновации. 2007. № 1. С. 57.
  10. Ходашинский И.А., Хон В.Б. Модифицированный косинор-анализ. ВНТИЦ №50200400972 // Компьютерные учебные программы и инновации. 2007. № 1. С. 56.
  11. Morera A.L., Abreu P. Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm // *J. Pinea. Res.* 2006. V. 41, № 3. P. 279–283. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00365.x.
  12. Unfried C., Ansari N., Yasuo S., Korf H.-W., von Gall C. Impact of melatonin and molecular clockwork components on the expression of thyrotropin b-chain (Tshb) and the Tsh receptor in the mouse *pars tuberalis* // *Endocrinology*. 2009. V. 150, № 10. P. 4653–4662. doi: http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-0609.
  13. Yasuo Sh., Yoshimura T., Ebihara Sh., Korf H.-W. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor // *J. Neurosci.* 2009. V. 29, № 9. P. 2885–2889. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0145-09.2009.
  14. Sáenz de Miera C., Hanon E.A., Dardente H., Birnie M., Simonneaux V., Lincoln G.A., Hazlerigg D.G. Circannual variation in thyroid hormone deiodinases in a short-day breeder // *J. Neuroendocrinol.* 2013. V. 25, № 4. P. 412–421. doi: 10.1111/jne.12013.
  15. Frohlich M., Sund M., Thorand B. Hutchinson W.L., Pepys M.B., Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein // *Clin. Chem.* 2002. V. 48, № 3. P. 575–577.
  16. Тумос В.Н. Инсулин: Иницирование пула инсулинзависимых клеток, направленный на перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 4. С. 27–38.

Поступила в редакцию 24.02.2015 г.

Утверждена к печати 27.05.2015 г.

**Барабаш Лидия Владимировна** (✉) – канд. мед. наук, науч. руководитель клинко-диагностической лаборатории Филиала ТНИИКиФ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск).

**Левицкий Евгений Федорович** – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник Филиала ТНИИКиФ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск).

**Кремено Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник клинко-диагностической лаборатории Филиала ТНИИКиФ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Томск).

✉ **Барабаш Лидия Владимировна**, тел. 8-913-866-3406; e-mail: kdl@niikf.tomsk.ru

## TO THE QUESTION OF DIAGNOSTIC CRITERIA PERFECTION IN VIEW CIRCANNAL VARIATION OF ORGANISM FUNCTIONING ADAPTIVE SYSTEMS IN CONDITIONS OF WESTERN SIBERIA

**Barabash L.V., Levitsky Ye.F., Kremeno S.V.**

*Siberian Federal Science-clinical Centre of the Federal Medicobiological Agency, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

Purpose of the research was studying circannual variation of parameters of hormonal regulation, lipids,

oxidative systems of an organism of healthy men and women in conditions of Western Siberia.

Monthly, within five years (2005–2009) on conditions of the voluntary informed consent 580 healthy donors (370 men and 210 women) in the age of from 25 up to 47 have been surveyed. In blood serum defined concentration of cortisol, insulin, thyroid hormones, concentration of cholesterol and other lipids, markers of stress and oxidative. Obtained data have been processed by adequate methods of the mathematical and statistical analysis.

The analysis of results has shown that activity of functioning systems adaptation of an organism at all levels of the organization undergoes essential changes within a year. Revealed correlations are the certificate of cause and effect attitudes between the systems, providing adaptive mechanisms in constantly changing conditions of a living environment. The received results testify to an absolute must of revision of diagnostic criteria and expansions of concept of norm in view of circannual variation of functioning of physiological systems of an organism.

**KEY WORDS:** circannual variation, adaptation, hormonal regulation, diagnostic criteria.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 10–17

### References

1. Khetagurova L.G. Patofiziologija desinhronozov [Pathophysiology of desynchronization]. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik – Vladikavkaz Medico-Biological Bulletin*, 2005, vol. 5, iss. 9, 10, pp. 32–41 (in Russian).
2. Baevsky P.M., Syrkin A.L., Ibatov A.D., Sobolev A.V., Chernikova A.G. Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej organizma i problemy vosstanovitel'noj mediciny [Assessment of adaptation opportunities of an organism and problem of recovery medicine]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny – Journal of Rehabilitation Medicine*, 2004, no. 2, pp. 18–22 (in Russian).
3. Pakharukova N.A., Pastushkova L.Kh., Moshkovskii S.A., Larina I.M. Variabel'nost' proteoma zdravogo cheloveka [Variability of healthy human proteome]. *Biomedicinskaja himija – Biomedical Chemistry*, 2012, vol. 58 (5), pp. 514–529 (in Russian).
4. Nelsestuen G.L., Zhang Y., Martinez M.B., Key N.S., Jilma B., Verneris M., Sinaiko A., Kasthuri R.S. Plasma protein profiling: unique and stable features of individuals. *Proteomics*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 4012–4024. doi: 10.1002/pmic.200401234.
5. Halberg F., Mult H., Cornelissen G., Hillman D., Beaty L.A., Hong S., Schwartzkopff O., Watanabe Y., Otsuka K., Siegelova J. Chronobiologically interpreted ambulatory blood pressure monitoring in health and disease. *Glob. Adv. Health. Med.*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 66–123. doi: 10.7453/gahmj.2012.1.2.012.
6. Kap-Soon N., Do-Youn L., Hak C.J., Joo W.A., Lee E., Chan-Wha K. Protein biomarkers in the plasma of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Proteomics*, 2004, vol. 4, no. 11, pp. 3505–3513. doi: 10.1002/pmic.200400964.
7. Vermeulen R., Lan Q., Zhang L., Gunn L., McCarthy D., Woodbury R.L., McGuire M., Podust V.N., Li G., Chatterjee N., Mu R., Yin S., Rothman N., Smith M.T. Decreased levels of CXC-chemokines in serum of benzene-exposed workers identified by array-based proteomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2005, vol. 102, no. 47, pp. 17041–17046. doi: 10.1073/pnas.0508573102.
8. Portaluppi F., Smolensky M., Touitou Y. Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol. Int.*, 2010, vol. 27, no. 9–10, pp. 1911–1929. doi: 10.3109/07420528.2010.516381.
9. Barabash L.V., Hon V.B. Komp'juternaja sistema vnutrilaboratornogo kontrolja kachestva «VIKK» [Computer system of intra laboratory quality control “VIKK”]. *Komp'juternye uchebnye programmy i innovacii – Computer-Based Training Programs and Innovations*, 2007, no. 1, pp. 57 (in Russian).
10. Khodashinskij I.A., Khon V.B. Modificirovannyj kosinor-analiz. VNTIC no. 50200400972 [The modified kosinor-analysis. VNTIC no. 50200400972]. *Komp'juternye uchebnye programmy i innovacii – Computer-Based Training Programs and Innovations*, 2007, no. 1, pp. 56 (in Russian).
11. Morera A.L., Abreu P. Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. *Pinea. Res.*, 2006, vol. 41, no. 3, pp. 279–283. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00365.x.
12. Unfried C., Ansari N., Yasuo S., Korf H.-W., von Gall C. Impact of melatonin and molecular clockwork components on the expression of thyrotropin b-chain (Tshb) and the Tsh receptor in the mouse pars tuberalis. *Endocrinology*, 2009, vol. 150, no. 10, pp. 4653–4662. doi: http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-0609.
13. Yasuo Sh., Yoshimura T., Ebihara Sh., Korf H.-W. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *J. Neurosci.*, 2009, vol. 29, no. 9, pp. 2885–2889. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0145-09.2009.
14. Sáenz de Miera C., Hanon E.A., Dardente H., Birnie M., Simonneaux V., Lincoln G.A., Hazlerigg D.G. Circannual variation in thyroid hormone deiodinases in a short-day breeder. *J. Neuroendocrinol.*, 2013, vol. 25, no.4, pp. 412–421. doi: 10.1111/jne.12013.
15. Frohlich M., Sund M., Thorand B., Hutchinson W.L., Pepys M.B., Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin. Chem.*, 2002, vol. 48, no. 3, pp. 575–577.
16. Titov V.N. Insulin: Inicijirovanie pula insulinzavisimyh kletok, napravlenyj na perenos trigliceridov i povyshenie kineticheskikh parametrov oksigenija zhirnyh kislot [Insulin: initiation of pool of insulin-dependent cells, targeted transfer of triglycerides and increase of kinetic parameters of oxidation of fatty acids]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*, 2014, no. 4, pp. 27–38 (in Russian).

**Levitsky Yevgenie F.**, Siberian Federal Science-clinical Centre of the Federal Medicobiological Agency, Tomsk, Russian Federation.

**Kremeno Svetlana V.**, Siberian Federal Science-clinical Centre of the Federal Medicobiological Agency, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Barabash Lydia V.**, Ph. +7-913-855-3406; e-mail: kdl@niikf.tomsk.ru