

Циркаден ритъм

Владимир Овчаров

Живите организми на нашата планета са се адаптирали към редуването на ден и нощ, резултат от нейното въртене около оста ѝ. Всъщност и животът на Земята е адаптиран към това въртене. Неумолимата промяна на светлина и тъмнина, на ден и нощ, е същественият повтарящ се стимул на околната среда и е причината и основата на фундаменталната адаптация на живите организми - циркадният ритъм. Той е наричан също биологичен часовник, циркаден часовник и биологичен циркаден ритъм. Това е биологичен процес, с продължителност около 24 часа.

Наименованието циркаден произлиза от латинските думи *circa* – наоколо или около и *dies* – ден. Този ритъм е най-основната поведенческа адаптация на живите организми. Терминът „циркаден“ е въведен от Франц Халберг през 50-те години на миналия век. Наличието на този ритъм е установено при животните, включително човека, растенията, гъбите и представителите на прокариотите - синьозелените бактерии.

Времевите биологични ритми – дневни, приливни, седмични, сезонни и годишни се изучават от хронобиологията. Промените на процесите в организмите с продължителност от 24 часа се наричат също и диурнални ритми (от лат. *diurnal* – на деня, т. е. , за разлика от *nocturnal* – нощните часове). В много случаи терминът диурнални ритми означава промените в ак-



тивността и поведението, следващи циклите ден-нощ.

Циркадни ритми са описани за първи път от Ангростен, капитан на кораб в армията на Александър Велики през 4 век пр. Хр., който е наблюдавал циркадни промени в движението на листата на тамариндовото дърво. Циркадни промени при хората са споменати през 13 век в китайски медицински текстове. Първото научно описание на циркадни промени в листата на растението мимоза

през 1729 г. е направил френският астроном Жан-Жак д'Ортуге Мартен. Той е установил, че листата на мимозата се отварят към слънцето през деня и се затварят при здрач, като това се случва и когато растенията са поставени в пълна тъмнина, т. е. те запазвали своя генонощен ритъм, което значи, че растението има свой биологичен часовник.

Приема се, че циркадните ритми са представлявали предимство в хода на еволюцията. Схемата на циркадните ритми са различни при различните видове. Едни животински видове са активни през деня, други – през нощта, като има и такива, чиято активност е на прехода ден-нощ. Повечето физиологични и биохимични процеси в организма могат да се активират и забавят в резултат на генонощните ритми – ниво на хормони, сърдечна дейност, кръвно налягане, телесна температура, растеж на космите, двигателна активност на червата, метаболитни процеси и други. Около три часа преди зазоряване, когато индивидът ще стане от сън, се активизира обмяната на веществата, повишава се мускулния тонус, повишава се телесната температура, усилва се циркулацията на кръвта, т.е. организмът се приготвя за дневната активност. В края на деня, когато индивидът се приготвя за сън, настъпват противоположни физиологични процеси - възстановителни процеси при увредени клетки и тъкани, възстановява се енергийният резерв и други. Трябва да се отбележи, че по време на

съня редица области в мозъка са по-активни, отколкото при будно състояние.

Познанията ни относно точните функционални механизми на съня и сънуването са доста ограничени, въпреки интензивните изследвания в тази област в последните 50 – 60 години. Точните функции на съня и сънуването са били обсъждани и дискутирани много години, но все още не знаем много по този проблем. Знаем, че в този процес се включват много мозъчни области, редица трансмитерни системи и хормони. Сънят е едно забележително състояние в нашия живот, което заема една трета част от него. Той въздейства върху всички телесни и ментални функции – регулация на нивото на хормоните, дишането, храносмилането, мускулния тонус, мисловните процеси и други. Много от хората мислят, че сънищата са случайни и отминаващи, с много странни и емоционални преживявания. Всъщност определени сънища се появяват постоянно с правилна и предсказуема периодичност и повечето са свързани с всекидневие. Бързо преминаващата същност на сънищата е смущение във възпри-



Функции на организма, контролирани от циркадния ритъм



Акад. г-р Владимир Овчаров, г.м.н., завършва медицина във ВМИ – София през 1966 г. Работи в областта на хистохимията и цитохимията. Ръководи дълги години Катедрата по анатомия в Медицинския университет – София. Председател е на дружеството по невронаука, Българската секция по хистохимия и цитохимия и Секцията по електронна микроскопия.

ятието на нещата в живота. Много малък процент от сънищата са със странно или фантастично съдържание. Емоционалното съдържание на сънищата варира от страх (14%), изненада (9%), радост (7%), тъга (5%) и срам (2%). Сънят показва съществени промени с възрастта. Новородените спят по 16 – 18 часа на денонощие. Някъде към 4-месечна възраст започва да се осъществява сън, съобразен с циркадния ритъм. Постепенно продължителността на съня намалява до 10 – 12 часа на денонощие при деца на 3 – 5 годишна възраст. Сънуването на 7 – 9 годишните започва да прилича на това при възрастните. С напредване на възрастта сънят става по-малко дълбок и е фрагментиран на части с различна продължителност.

Факторите на външната среда, които въздействат на циркадния ритъм – светлина (ден-нощ), промените в температурата и влажността, се наричат цайтгебери (немски, zeitgeber – даващи времето). Под действието на тези цайтгебери организмите се поставят в ритъма ден-нощ, про-

дължаващ 24 часа. Ако бозайници са напълно лишени от цайтгеберите, те включват своите организми на циркадния ритъм от около 24 часа. При различни животни към цайтгеберите могат да се включат наличието на храна и вода, шум и тишина, социални контакти и други. Има животни, които водят подземен начин на живот (къртица и други) и са запазили своя биологичен часовник, без да получават светлинни стимули от околната среда. Някои животни, които живеят в Арктика, запазват своя циркаден ритъм през есента, зимата и пролетта, но не и през лятото.

Растенията с помощта на светлината, за която имат множество фоторецептори, синхронизират своя биологичен часовник към външните фактори.

Циркадният часовник се използва от редица видове животни и растения, за да разпознават сезоните. Скъсяването на деня може да се използва от животните, които имат зимен сън да се приготвят за него, докато при други видове започва период на разплод, за да може раждането на новото поколение да стане през пролетта, при настъпване на хубавото време.

Биологичният часовник, който осъществява и контролира циркадния ритъм се намира в мозъка на бозайниците и човека. Той е една система, която се състои от три основни части:

1. Светлинно-сетивен път, водещ до часовника
2. Часовник
3. Изходящ път от часовника до други части на мозъка и до епифизата.

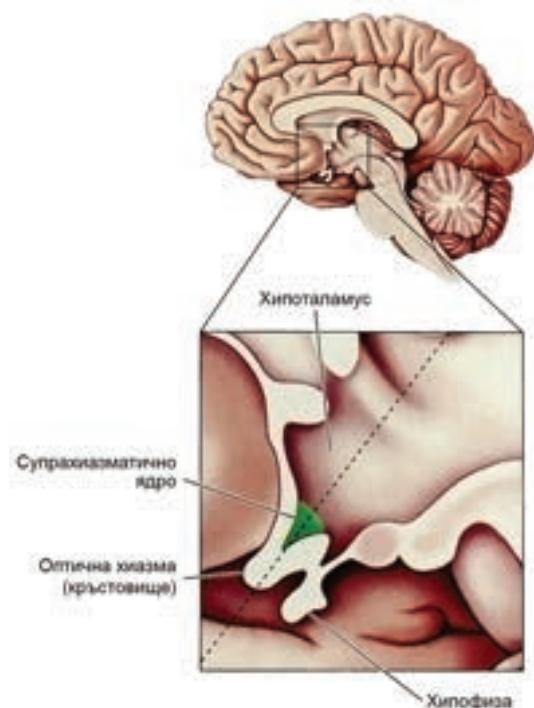
Светлинно-сетивният път започва със специални фотосензитивни клетки в ретината на окото, различни от известните пръчици и конусчета, с които възприемаме светлината и цветовете. Тези нервни клетки съдържат специален чувствителен към синя светлина фотопигмент меланопсин, като техните израстъци (аксони) посредством зрителните нерви достигат до циркадния или мозъчния часовник, като обазуват ретино-хипоталамичния път.

Часовникът при бозайниците и човека е малко чифтно ядро, наречено супрахиазматично ядро, разположено над зрителната хиазма (кръстовище). При човека всяко едно - и лявото и дясното - имат обем от 0.3 mm^3 . В тях се намират около 50 000 нервни клетки, като те са едни от най-малките в нервната система. Тези неврони използват като трансмитер гама-аминомаслената киселина ГАМК (GABA). До тях достигат аксоните на специалните фотосензитивни клетки в ретината на окото, като образуват синапси. До нервните клетки на супрахиазматичното ядро достигат аксони и от други части на мозъка – лимбична кора (емоции и памет), от други хипоталамични ядра, от мозъчния ствол и таламуса.

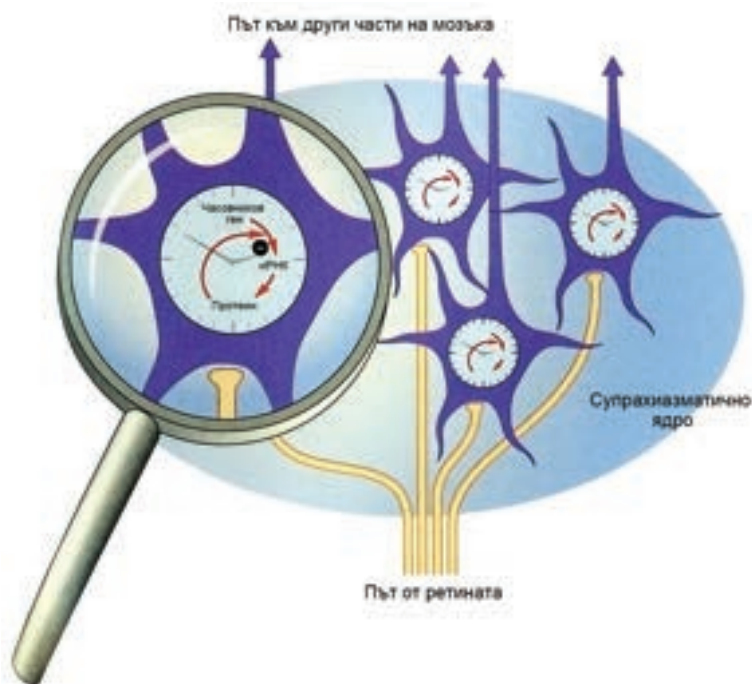
Изходящият път от часовника, посредством аксоните на тези нервни клетки достига до съседни части на хипоталамуса, до други части на междинния и средния мозък, както и до ретикуларната формация на мозъчния ствол. Тези аксони достигат до ядра в предната част на хипоталамуса, които регулират телесната температура, съня, репродукцията, като се регулира количеството на редица хормони (тестостерон, естрогени, прогестерон, хормоните на щитовидната жлеза – регулиращи и метаболизма, хормоните на кората на надбъбречните жлези – кортикостерон, алдостерон и други. Аксони на невроните на супрахиазматичното ядро достигат до задната част на хипоталамуса, където контролират секрецията на пролактин или мамотропния хормон, растежния хормон, метаболизма, събуждането от сън. Това обяснява циркадните промени в температурата, хормоналното ниво и други циркадни промени в организмите. Аксони на невроните достигат до таламуса и крайния мозък, където се регулира паметта, психомоторната активност, механизмите на възнаграждение. От супрахиазматичното ядро информацията за промените ден-нощ по сложен път достига до симпатиковата част на нервната система и чрез нея до епифизата. След като супрахиазматичното ядро получи ин-

формация от ретината за дължината на деня и нощта, то изпраща информация до епифизата, чиито клетки секретират хормона мелатонин. Неговата секреция е много висока през нощта и намалява силно през деня. По този начин хормонът мелатонин дава информацията относно деня и нощта. Приема се, че мелатонинът, по принципа на обратната връзка, изпраща ритмична информация на невроните в супрахиазматичното ядро, за да се модулират циркадните и други процеси в организма.

Мелатонинът синхронизира при животните циркадните ритми на сън - будно състояние, кръвното налягане, сезонната репродукция и други. Неговото действие се осъществява чрез активирането на мелатониновите рецептори в мембраната на редица клетки. Той има и антиоксидантно действие. Мелатонинът се използва и като лекарствено средство при безсъние при средна и лека форма на болестта на



Разположение на супрахиазматичното ядро в хипоталамуса на човек



Супрахиазматичното ядро с неговите неврони и връзката с ретината и другите части на мозъка

Алцхаймер, при аутизъм, помага за по-лесно преодоляване на проблемите при преминаване през няколко часови пояса и при хора, работещи на смени.

При изучаване структурата и функцията на биологичния часовник, изниква въпросът, как тези нервни клетки в супрахиазматичното ядро осъществяват циркадния ритъм. Установено е, че този процес се осъществява въз основа на молекулен цикъл, базиран на генна експресия в нервните клетки на това малко ядро. Молекулярният часовник на човека функционира на същия принцип, както при другите многоклетъчни организми, като мишката, плодотворната муха *Drosophila melanogaster* и хлебната плесен *Rhizopus stolonifer*, които са интензивно изследвани за изучаването на циркадния ритъм. Биологичният часовник на синьо-зелените бактерии е различен и зависи от фосфорилирането на някои протеини.

В ядрата на клетките, които осъществяват циркадния ритъм се намира генът *period*, който кодира протеина PER. Последният се натрупва през нощта и се разгражда през деня. По този начин неговото количество е в синхрон с циркадния ритъм.

Този протеин от цитоплазмата навлиза в ядрото и се свързва с гена *period* и така по принципа на обратната връзка се регулира неговото количество. Съществува и друг ген, наречен *timeless*, който кодира протеина TIM, който е също необходим за осъществяване на циркадния ритъм.

Идентифициран е и генът *doubletime*, кодиращ протеина DBT, като последният забавя натрупването на протеина PER. Тези гени и протеини са били открити и изучени от генетиките Джефри Хол, Майкъл Росбаш и Майкъл Йънг, които получиха Нобеловата награда за физиология или медицина за 2017 г.

Освен гореспоменатите циркадни гени са описани и други гени със същата функция – *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock* и *Bmal1*. Сега е известно, че повече от 14 различни гена, както и кодираните от тях протеини участват в осъществяването на циркадния ритъм.

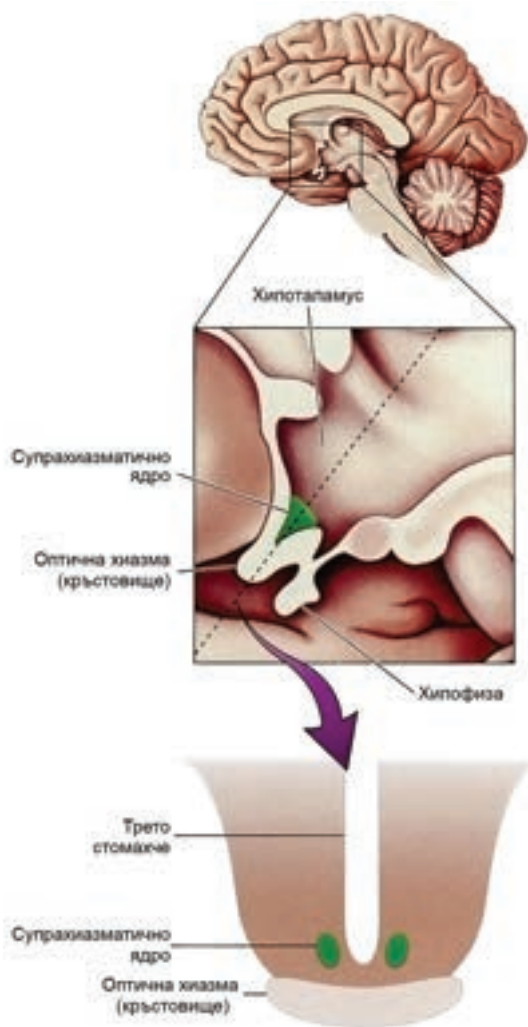
Това е един добър пример на съвременната генетика, която дава възможност да се разбере молекулярната основа на циркадния ритъм. Пред нея стоят нови хоризонти за разбиране на молекулярните механизми на

идентичността на индивида, културата, креативността, паметта, езика, сексуалността, агресията и други.

Има изследвания, които показват, че „почти всички клетки в тялото съдържат циркаден часовник“. Тези часовници са наречени „периферни осцилатори“ и са установени в хранопровода, черния дроб, панкреаса, белите дробове, тимуса, слезката и кожата.

Нарушенията в циркадния ритъм водят до редица здравни проблеми – умора, дезориентация и безсъние. Най-същественят проблем е нарушаването на съня. Най-честите причини за смущения в циркадния ритъм са работа на смени, особено нощна смяна, изкуствената светлина в работни помещения и в дома, прелитането със самолет през няколко часови пояса.

Съществува т. нар. Сезонна афективна болест, която попада в групата на болестите, свързани с нарушения на циркадния ритъм. Тя започва през есента и симптомите са по-слабо изразени през пролетта. Индивидите, страдащи от това заболяване, имат промени в настроението, смущения в съня, в апетита, в либидото, паметта и когницията. При редица невродегенеративни и психически болести има смущения в циркадния ритъм и съня. Такива смущения имат 80% от пациентите с депресия и шизофрения. Нарушенията на циркадния ритъм водят до редица патологични проблеми – смущения в паметта, смущения в менталната и физическа реакция, смутена мотивация, депресия, метаболитни смущения, затлъстяване, диабет, потискане на активността на имунната система, включително поява на злокачествени тумори. Злоупотребата с алкохол и наркотици също води до нарушение в циркадния ритъм. В редки случаи съществува липса на биологичния часовник, или той не може да се синхронизира с факторите на околната среда. Повече от половината от хората имат проблеми със съня, а всеки пети - хронични проблеми със съня. Това обяснява редици пътни катастрофи, ядрени трагедии като тази в Чернобил и Три майл айланд в САЩ. Милиони



Връзка на супрахиазматичното ядро с епифизата, която произвежда мелатонин

хора са определено сънливи, възбудими, изнервени и немотивирани през деня заради проблеми със съня. Други видове сънни разстройства са резултат на нарушаване на нервните връзки между различните части на биологичния часовник и на неговите връзки с други части на мозъка.

Циркадният ритъм дава възможност на организмите да са адаптирани към 24-часовото генонощие във всички аспекти на поведението и физиологично-биохимичните промени в тях. Ритмичните промени, настъпващи в централната нервна система на бозайниците са от изключително значение за тяхното съществуване. ■