



# ХАРЧУВАННЯ, МЕТАБОЛІЗМ ТА БІОЛОГІЧНІ РИТМИ

М.С. Романенко, кандидат мед. наук

Державна установа „Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України”, м. Київ

**Резюме.** У дослідженні біологічних ритмів на зміну нагромадженню емпіричного матеріалу поступово приходить теоретичне узагальнення отриманих даних, в тому числі на основі принципів системного підходу. Протягом останніх десятиліть показано тісну взаємодію харчування, енергетичного обміну та біоритмів у питаннях контролю маси тіла та попередження метаболічних захворювань. Втручання у цикл сон-бадьорість, а також порушення режиму харчування мають несприятливі метаболічні наслідки. Шляхи протидії метаболічним захворюванням потрібно шукати саме у підтримці цілісності системи біоритмів.

**Ключові слова:** режим харчування, метаболізм, біоритм.

Дослідження біоритмів у біології та медицині має свої унікальні особливості. Про їхнє існування відомо понад дві тисячі років. Однак і сьогодні при значних обсягах емпіричного матеріалу про різноманіття ритмів відсутні достатні теоретичні узагальнення, що гальмує формування системного уявлення про ритмічну організацію фізіологічних процесів. Отже, багато питань з біоритмології залишаються недостатньо дослідженими. Обмеженим є використання біоритмічних знань у терапевтичній практиці, хоча вже доведено безперечну ефективність хронотерапевтичного підходу.

Як згадувалося, перші емпіричні знання про біологічні ритми одержано понад 2000 років. Так, у китайській медицині повідомляється про години максимальної та мінімальної активності т. з. енергетичних меридіанів [1]. Щодо наукових досліджень з питань біологічних ритмів, то вони проводяться близько 200 років. Межі досліджень біоритмів сьогодні досить широкі, причому при переважанні емпіричних досліджень увага до теоретичних узагальнень зростає.

Біоритми розглядаються як невід’ємна складова функціонування людського організму і є одним із головних механізмів пристосування людини до умов довкілля — змін тривалості світлового періоду, температурного режиму, геомагнітних впливів, а також до організації трудової діяльності. У зв’язку з пошуком нових підходів до аналізу біоритмічних явищ, які б дозволили сформувати більш цілісне розуміння функціонування організму людини, в другій половині ХХ століття дослідники стали ширше застосовувати методологію системного підходу. Так, виявлено різні ієрархічні рівні біологічних ритмів, знайдено прояви інших принципів системності. Також сформульовано поняття “часова організація” (Ф. Халберг, 1964; К. Піттендрей, 1964), “просторово-часова організація” біологічних систем (Г.С. Катинас, 1981; Ю.О. Романов та

ін., 1985-1998) [2, 3]. Ці визначення передбачають, що коливальні зміни біохімічних, а також певних морфологічних параметрів відбуваються в організмі впорядковано одні відносно інших, а також відносно часу доби і знаходяться під контролем центральних та периферичних водіїв ритмів. Виходячи із сучасних знань про автогенерацію біоритмів, їх здатність до самопідтримки, просторово-часову впорядкованість, можна, на нашу думку, говорити про те, що система біоритмів є фундаментом самоорганізації нашого організму.

Давно відомо, що одним із постійних, найбільш дієвих зовнішніх чинників, що різноспрямовано впливає на організм людини, є харчування. За останнє століття накопичено багато даних про взаємодію харчування і системи біологічних ритмів. Праця «Периодическая работа пищеварительного аппарата при пустом желудке» (1904) В.М. Болдирева, учня видатного російського фізіолога, лауреата Нобелівської премії І.П. Павлова, стала початком вивчення цих процесів. На жаль, дослідження В.М. Болдирева не відразу знайшли послідовників. Інтенсифікація досліджень з біоритмології харчування відбулась у другій половині ХХ сторіччя. Це переважно вивчення ритмів секреторної та моторної функцій травної системи, їхньої нейрогуморальної регуляції. Наприкінці 80-х років минулого сторіччя встановлено, що прийом їжі викликає із певною періодичністю збурення в багатьох системах організму і є причиною ритмічності ряду фізіологічних процесів. Показано, що кожен прийом їжі викликає коливання активності травних ферментів, коливання концентрації гормонів у крові, які виходять за межі часу безпосереднього вживання їжі. Зокрема пероральне харчування є необхідною умовою циркадної ритмічної активності кишкових ферментів — дисахаридаз та лужної фосфатази. Ці факти дозволили М.М. Лебедеву виділити ритми харчування в окрему групу ритмів

травної системи [4]. У 90-х роках було доведено, що зміна режиму харчування здатна модифікувати циркадний ритм кислотоутворюючої функції шлунка. Так, перенесення прийомів їжі на вечірній та нічний час під час дотримання мусульманами посту протягом Рамадану призводив до зсуву добових піків шлункової кислотності на другу половину ночі, а спад припадав на денний період [5].

Потужним поштовхом вивчення зв'язку між харчуванням і біоритмами, зокрема циркадними, стали дослідження порушень енергетичного обміну. Нині вони за розмахом і різноманітністю напрямків, на нашу думку, є пріоритетними. Привертає увагу методологічний рівень цих досліджень — широке застосування та різноманітні комбінації експериментального моделювання впливу змінних параметрів зовнішнього середовища, тестів із харчовими та фізичними навантаженнями, часте використання молекулярно-генетичних аналітичних методик.

Аналіз літературних даних дає підставу виділити такі напрямки біоритмічних досліджень енергетичного обміну: вплив порушень режиму харчування на енергетичний обмін; вплив порушень світлового режиму та циклу сон–бадьорість на харчування та енергетичний обмін; вплив порушень харчування та енергетичного обміну на ритмічну організацію фізіологічних процесів. При цьому дослідження торкаються різних ієрархічних рівнів – систем біологічних ритмів і енергетичного обміну, а також їх взаємодії в часі. По цих напрямках вивчаються робота центрального водія ритмів та центрів харчової поведінки, експресія генів-годинників та певних метаболічних генів у жировій тканині, печінці та м'язах, а також секреція гормонів та біологічно активних речовин, метаболічний профіль організму, особливості харчування та інших складових способу життя. Важливим є те, що значна частка досліджень по багатьох зазначених напрямках базується на молекулярно-генетичних дослідженнях.

Висока зацікавленість дослідників проблематикою біоритмічних аспектів енергетичного обміну зумовлена, серед інших причин, стрімким зростанням за останні десятиліття певної групи людей з надмірною масою тіла, ожирінням і пов'язаними з ними хронічними неінфекційними захворюваннями. Широко відомі безпосередні чинники, які є підґрунтям цього явища — переїдання, підвищене споживання їжі увечері, гіподинамія. Разом з тим на початку XXI сторіччя вчені все більше зосереджуються на проблемах зростання ролі непрямих біоритмічних чинників, які спричиняють поширення порушень енергетичного обміну. Серед таких чинників — скорочення тривалості сну (робота за графіком по змінах, добровільне скорочення сну молоддю при організації свого вільного часу), вища порівняно з попередніми десятиліттями освітленість у нічний період, часті перельоти через

часові пояси [6]. Увагу дослідників не обминуло й те, що порушення режиму харчування і циклу сон–бадьорість призводять до однакових наслідків — порушень енергетичного обміну.

**Режим харчування та метаболічні наслідки його порушення.** Як відомо, режим харчування визначається кратністю, часом та дотриманням часу вживання їжі протягом доби. Виявлено, що пропускання сніданку супроводжується збільшенням маси тіла [7-9]. В дослідженні NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) у людей, які регулярно снідають, зареєстровано нижчий індекс маси тіла (ІМТ), незважаючи на вищу калорійність добового раціону. Однак, подібна зворотна залежність між сніданком та ІМТ спостерігалась не в усіх обстежених. Вона залежала від складу сніданку і проявлялась лише у тих людей, які снідали стравами на основі зернових продуктів [7]. Більше того, в дослідженні CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) показано, що серед людей, які не снідають, більш поширене ожиріння, артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром [9]. У той же час інші дослідники не знайшли зв'язку між звичкою снідати щоденно та величиною ІМТ [10].

Встановлено, що пропускання сніданку негативно позначається на постпрандіальній чутливості до інсуліну та показниках ліпідного обміну. У здорових жінок нормальної статури (ІМТ  $23,2 \pm 1,6$ ) регулярний сніданок до 8.00 години ранку кашею з цільного зерна супроводжувався меншою добовою енергоємністю харчування протягом двотижневого періоду спостереження, нижчим рівнем загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЦ) по завершенні дослідження порівняно із жінками, які переносили сніданок на 12 годину. Крім того, у жінок, які снідали до 8.00 годин, продукція інсуліну, розрахована за площею під кривою продукції гормону після тестового сніданку, була меншою, що на думку дослідників, означає кращу постпрандіальну чутливість до інсуліну [11]. Пропускання сніданку також впливає на метаболічний та гормональний профіль обстежених у відповідь на подальші прийоми їжі протягом доби [12]. У здорових добровольців, які пропустили сніданок, змодельований перекус об 11 годині супроводжувався вищими рівнями глюкози та інсуліну, вільних жирних кислот, а також нижчими рівнями глюкагон-подібного пептиду 1 та пептиду YY, однією з властивостей яких є гальмування апетиту. Після моделювання перекусу здорові добровольці отримували тестовий обід. Відповідно особи, які не снідали, навіть після “перекусу” мали більше відчуття голоду, менше відчуття насичення і споживали більшу кількість калорій протягом тестового обіду [12].

Відомо, що люди, які споживають їжу пізно ввечері та вночі також мають більшу масу тіла. Так,

люди із синдромом нічного споживання їжі мали в цілому вищу калорійність добового харчового раціону. Після трьох років спостереження вони набирали вагу більше, ніж люди без даного синдрому [13].

Виявлено позитивний вплив регулярного харчування на показники вуглеводного та ліпідного обміну у жінок з нормальною та підвищеною масою тіла [14, 15]. Так, у жінок з нормальною масою тіла рівні загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, продукція інсуліну у відповідь на тестовий сніданок при регулярному харчуванні були нижчі, ніж при нерегулярному [14]. У жінок із ожирінням II ступеня вище наведений позитивний вплив регулярного харчування на показники холестеринового обміну та постпрандіальну продукцію інсуліну поєднувались із меншою добовою енергоємністю харчування та вищою термічною дією їжі [15].

Отже, клінічні дані свідчать про несприятливий вплив таких порушень режиму харчування, як пропускання сніданку, синдром нічного споживання їжі, нерегулярний прийом їжі протягом дня на показники метаболізму. Несприятливі метаболічні наслідки полягали у погіршенні регуляції апетиту, зниженні чутливості до інсуліну, підвищенні рівня атерогенного класу ліпопротеїнів у крові і відповідно у збільшенні маси тіла в обстежених з різними видами порушень режиму харчування.

**Циркадні ритми в енергетичному обміні.** Взаємодію таких чинників як час та харчування доводять також відмінності реакції організму на харчові навантаження у різні періоди доби. Зокрема встановлено, що час прийому їжі по-різному впливає на динаміку показників вуглеводного обміну. Так, ранковий (9.00) прийом стандартної їжі порівняно з вечірнім (17.00) викликав менше зростання концентрації глюкози в крові, що пов'язують із більш швидким і раннім виділенням інсуліну, зумовленим більш стрімкою продукцією глюкагон-подібного пептиду 1 та глюкозозалежного інсулінотропного пептиду [16].

Однією із причин різної відповіді показників вуглеводного обміну на тестовий прийом їжі в різний час доби є існування циркадних ритмів регуляції вуглеводного обміну. Різні експерименти із навантаженням організму глюкозою (повторні глюкозотолерантні тести, триразове стандартне харчування, постійна інфузія глюкози та постійне ентеральне харчування) довели поступове підвищення концентрації глюкози в крові у здорових людей, починаючи з другої половини дня. Рівень глюкози у відповідь на зазначену стимуляцію значно вищий ввечері та вночі, ніж вранці, тобто в другій половині дня відзначається зниження толерантності до глюкози. Це пов'язують із нижчою секрецією інсуліну в другій половині дня, зниженою чутливістю до нього та відповідно гіршою утилізацією глюкози в цей період [17]. У здорових людей похилого віку на

тлі постійної інфузії глюкози також спостерігається зростання рівня глюкози в крові увечері порівняно з ранковим періодом, проте максимум цього зростання реєструється раніше, ніж у молодих людей [18]. Це наводить на думку, що протягом дня у літніх людей зниження толерантності до багатої на вуглеводи їжі починається раніше [17].

Доведено, що продукція багатьох гормонів та метаболітів, задіяних у регуляції фізіологічних процесів, відбувається з певною циклічністю, в тому числі добовою. Відомо про циркадні коливання адренкортикотропного, тиреотропного гормонів, глюкостероїдів, мінералокортикоїдів, холестерину, жовчних кислот тощо [2]. Концентрація вільних жирних кислот у крові також коливається протягом доби, найбільше її підвищення реєструють на початку ночі з максимумом близько 1 години, другий, менший, пік — між 10 та 14 годинами [19].

Визначено циркадні коливання гормонів та біологічно активних речовин, пов'язаних із енергетичним обміном. Зокрема відомо про циркадні ритми лептину (гормону жирової тканини, який забезпечує відчуття ситості), а також резистину, адипсину, вісфатину [6, 20]. Виявлено, наприклад, циркадні відмінності продукції адипонектину в жировій тканині, гормону, який попереджає розвиток інсулінорезистентності та атеросклерозу. Так, у біоптатах підшкірного та вісцерального жиру, отриманих у жінок з морбідним ожирінням під час оперативного втручання, вивчали експресію генів, які кодують синтез адипонектину та його рецепторів. Встановлено, що їх експресія має чіткий односпрямований добовий ритм як у підшкірній, так і у вісцеральній жировій тканині. Максимум експресії припадав на ранкові години, а мінімум на вечірні (20.00), що співпадає з даними про наростання інсулінорезистентності у вечірні години [21].

Отже, накопичено дані про циклічні коливання в організмі рівнів багатьох метаболітів, гормонів, біологічно активних речовин, їх рецепторів. При цьому залишається відкритим питання про існування ще не виявлених ритмів. Це, безперечно, тривалий пошук. Тому увагу дослідників привертають механізми взаємодії ритмів, їхня регуляція, тобто організація в цілому. Які питання ритмічної організації фізіологічних процесів, зокрема в добовому циклі, є нині актуальними?

**Центральний та периферичні водії ритмів системи циркадного годинника.** Доведено, що центральним водієм циркадних ритмів є супрахіазматичні ядра гіпоталамуса (СХЯ), які пристосовують перебіг циркадних ритмів нашого організму до циклічної зміни світла і темряви. Світловий чинник є головним ритмозадаючим сигналом для центрального водія ритму у ссавців. Крім того, існує мережа периферичних водіїв ритмів, розташованих у нейронах поза супрахіазматичними ядрами та периферичних тканинах (печінці, серці,

жировій тканині), діяльність яких підпорядковується центральному водію.

В останні десятиліття одержано знання про молекулярно-генетичні механізми роботи водія ритмів. Так, на молекулярному рівні циркадний годинник представлений системою білків, які генерують циркадні осциляції, що самопідтримуються через канали позитивного та негативного зворотного зв'язку. В загальних рисах, позитивна петля контуру авторегуляції складається із активаторів транскрипції (CLOCK:NPAS2/BMAL1[MOP3]), які індукують ритмічну транскрипцію цільових генів, включаючи Period (Per1, Per2, Per3) та Cryptochrome (Cry1, Cry2). Після трансляції репресори PER1-3/CRY1-2 переміщуються назад в ядро і пригнічують транскрипцію активаторів. Окрім того, CLOCK/BMAL1 активує транскрипцію генів Rora та Rev-erba, які становлять другий контур авторегуляції молекулярного циркадного годинника. Фактор ROR $\alpha$  є активатором транскрипції гену Bmal1, а REV-ERB $\alpha$  — репресором, обидва білка відносяться до ядерних рецепторів, що розпізнають подібні cis-регуляторні елементи (ROREs) на цільових генах, зокрема промоутері Bmal1 [6, 22]. Перелік внутрішньоклітинних посередників, які беруть участь у роботі молекулярного циркадного годинника, може бути значно розширений. Такі молекулярні годинники функціонують у нейронах як СХЯ, так і поза ними, а також майже у кожній клітині нашого організму [6, 22]. Зміни у концентрації зазначених білків, їх внутрішньоклітинній локалізації, посттранскрипційній регуляції мікроРНК, посттрансляційній модифікації, а також затримці між транскрипцією та трансляцією є важливими для функціонування організму в циркадному циклі [23].

І центральні, і периферичні водії ритмів відповідають за ритмічність біохімічних процесів та функцій поведінки, окремі з яких, в свою чергу, за механізмом зворотного зв'язку можуть модифікувати роботу осциляторів [6, 22]. Серед кандидатів у посередники між центральним водієм ритмів та різними органами і системами найбільш вивченою є роль гормону мелатоніну, серед інших кандидатів — вазопресин, гама-аміномасляна кислота, трансформуючий фактор росту- $\alpha$  [6, 22]. Важливо, що всі ритми мають бути узгоджені із зовнішніми датчиками часу та між собою, таким чином забезпечується організація ритмів у одну систему. Саме узгоджений перебіг ритмів визначає стан здоров'я людини.

Порушення узгодженості в системі біологічних ритмів оцінюють як десинхроноз. Сьогодні він є частим супутником існування людини. Пізній перегляд телепередач, пізні відходження до сну, робота в нічну зміну, надто раннє або пізнє пробудження, підвищений рівень освітленості вночі — все це спричиняє десинхроноз. Його механізм полягає у

зсуві фази ритму відносно часу доби, а також інших ритмів, зміні періоду ритму, зменшенні його амплітуди, зниженні або підвищенні середньодобового рівня показника [2].

Відомо, що десинхроноз супроводжує різні патологічні стани, а також процес старіння. Причому показано двосторонній зв'язок між різними нозологіями та десинхронозом. Як захворювання вносять дисбаланс у систему біологічних ритмів організму, так і десинхроноз дає поштовх розвитку захворювань [2, 3]. Появу десинхронозу зареєстровано, в тому числі при патології енергетичного обміну, зокрема при ожирінні та цукровому діабеті.

#### **Стан циркадних ритмів організму при маніфестних порушеннях енергетичного обміну.**

Показано, що у хворих з ожирінням можуть зникати добові відмінності толерантності до вуглеводів. За допомогою внутрішньовенного тесту толерантності до вуглеводів було встановлено, що ранкові (08:00) та вечірні (18:00) показники толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну у хворих з ожирінням не відрізнялись порівняно із здоровими людьми. При постійній внутрішньовенній інфузії глюкози у хворих із ожирінням рівень глюкози в плазмі крові протягом дня також залишався стабільним. Однак при цьому визначалося зниження рівня секреції інсуліну у другій половині дня, на тлі стабільного рівня глюкози це свідчить про деяке поліпшення толерантності до вуглеводів увечері у даного контингенту хворих [17]. Аналіз раціону харчування у пацієнтів з ожирінням вказує на більше споживання вуглеводів у вечірній час порівняно з ранковим періодом, що може відповідати тенденції покращення у них толерантності до вуглеводів під вечір [24].

При цукровому діабеті II типу толерантність до вуглеводів увечері була однозначно вищою, ніж вранці. Частково це зумовлено більшою чутливістю до інсуліну у вечірній період [17].

Окрім того, у людей з ожирінням реєстрували меншу амплітуду добових коливань лептину в крові, а у пацієнтів із ожирінням у поєднанні з цукровим діабетом II типу виявлено вищий середньодобовий рівень лептину в крові порівняно зі здоровими людьми [25, 26].

Порушення добової ритміки гормонів енергетичного обміну виявлено у жінок із синдромом нічного споживання їжі. Так, у них визначено відставання фаз добових ритмів лептину та інсуліну, а також мелатоніну на 1-2,8 години та випередження фази добового ритму греліну на 5,2 години. Грелін, як відомо, відповідає за відчуття голоду. У обстежених виявлено також меншу добову амплітуду ритмів кортизолу, інсуліну, греліну та збільшену амплітуду ритму тиреотропного гормону [27].

Як зазначалось, у підшкірній та вісцеральній жировій тканині жінок із морбідним ожирінням

zareєстровано існування добового ритму експресії генів, які кодують синтез адипонектину та його рецепторів. Показано що характеристики цього ритму залежать від величини ІМТ, відсотку жирової маси та об'єму талії. Чим вищими були зазначені показники, тим меншою була амплітуда ритмів, зокрема у вісцеральній жировій тканині [21].

Визначення тих чи інших відхилень у циркадних ритмах гормонів, біологічно активних речовин, експресії рецепторів до них, ритмах продуктів метаболізму не дає однозначної відповіді на питання, що є причиною, а що — наслідком розвитку захворювання. За таких обставин додаткові відповіді надають досліді із моделювання гострого або хронічного десинхронозу. Вони полягають у модифікації циклу сон-бадьорість, поєднаній із різними поведінковими або харчовими навантаженнями.

**Порушення енергетичного обміну при моделюванні циркадного десинхронозу.** Встановлено несприятливі метаболічні наслідки порушення режиму сон-бадьорість [20, 28, 29, 30].

Показано, що обмеження сну або його погана якість призводять до зменшення чутливості до інсуліну у здорових волонтерів молодого віку. При скороченні нічного сну (до 4 годин упродовж 6 ночей підряд) у волонтерів у відповідь на тестовий сніданок реєстрували вищі показники індексу НОМА, порівняно із нормальною тривалістю сну (9 годин). Окрім того, в обстежених із скороченим сном реєстрували більш різке зростання симпатичного тону в ранковий період [20].

За даними O.M. Vuxton, у молодих здорових волонтерів після 7-денного скорочення тривалості сну до 5 годин виявлено зниження чутливості до інсуліну на 20 % за результатами внутрішньовенного глюкозотолерантного тесту та на 11 % за результатами еуглікемічного кламп-тесту [31].

Циркадний десинхроноз впливав не тільки на вуглеводний, а й на ліпідний обмін. Так, D.C.O. Ribeiro et al. моделювали зсув фаз циклу сон-бадьорість на 9 годин вперед у здорових молодих волонтерів. Відразу після зсуву фаз тестовий прийом їжі супроводжувався нижчими базальним та постпрандіальним рівнями вільних жирних кислот, більшим підйомом постпрандіального рівня тригліцеридів та сповільненим поверненням останніх до базального рівня (протягом 9 годин спостереження). Після повернення до природного режиму динаміка показників наближалась до вихідних значень. При цьому динаміка показників вуглеводного обміну залежала від складу сніданку, який передував тестовій їжі. Якщо сніданок був низькожировим, зсув фази циклу сон-бадьорість не впливав на постпрандіальні рівні глюкози та інсуліну та їхню динаміку, тоді як сніданок з високим вмістом жирів після зсуву фази циклу супроводжувався вищими постпрандіальними рівнями глюкози та інсуліну [28]. Іншу динаміку показ-

ників у відповідь на тестовий сніданок після моделювання зсуву фази циклу сон-бадьорість вчені пов'язують саме з існуванням добових ритмів вуглеводного та ліпідного обміну. При моделюванні десинхронозу тестовий сніданок припадав на іншу фазу добового ритму глікемії, ритму концентрації вільних жирних кислот тощо, чим пояснюють отримані відхилення у показниках. Десинхронізація внутрішніх ритмів метаболічних показників із циклом сон-бадьорість та відповідно режимом харчування, на думку дослідників, пояснює і більшу поширеність ішемічної хвороби серця у осіб, які працюють за графіком з нічними змінами [28].

Епідеміологічні дослідження вказують на зв'язок між короткою тривалістю нічного сну та більшим ІМТ [32]. У іншому дослідженні показано, що коротка тривалість сну (< 5 годин) збільшувала ризик розвитку цукрового діабету II типу на 46 % порівняно з тривалістю сну 7-8 годин на добу [33]. Слід додати, що ризик розвитку діабету зростав також при нічному сні > 9 годин на добу та при наявності денного сну [33].

Спостереження за рівнем освітленості в нічний період виявили його вплив на метаболічний профіль людини. Так, літні люди, у спальні яких вночі зафіксовано освітленість > 3 люксів, мали більшу масу тіла, ІМТ та обвід талії, а також вищу концентрацію тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ та нижчу концентрацією холестерину ЛПВЩ у плазмі крові порівняно з показниками людей, у спальні яких освітленість вночі була нижчою (< 3 люксів). У групі обстежених з вищою освітленістю вночі зареєстровано також вищі рівні глюкози натщесерце та глікозильованого гемоглобіну [32].

Несприятливий вплив циркадного десинхронозу на енергетичний обмін експериментально підтверджено на лабораторних тваринах. Так, I.N. Karatseores et al. викликали десинхронізацію біологічних ритмів у мишей шляхом скорочення циклу світло-темрява до 20 годин (10 годин світла: 10 годин темряви). У тварин дослідної групи вчені спостерігали порушення ритму температури тіла, збільшення ваги порівняно із тваринами, які утримувались при 24-годинному циклі. Крім того, у мишей із скороченим циклом простежувались вищі рівні інсуліну та лептину в крові при однаковому рівні глюкози крові порівняно з контролем [34].

У мишей, яких цілодобово утримували в умовах денного освітлення (150 люксів), збільшувалась маса тіла, маса жирової тканини, порушувалась толерантність до глюкози. У іншій групі мишей, яких утримували в умовах слабого присмеркового освітлення (5 люксів) у нічний період, також зростала маса тіла та порушувалась толерантність до вуглеводів. Тобто, як цілодобове яскраве освітлення, так і слабе освітлення вночі негативно впливали на енергетичний обмін у експериментальних тварин [30].

Таким чином, втручання у цикл сон-бадьорість супроводжується зниженням чутливості до інсуліну, перебудовою відповіді обмінних процесів на харчове навантаження та порушенням добових ритмів показників як вуглеводного, так і ліпідного обміну. У довгостроковому аспекті наслідком цих метаболічних змін є збільшення маси тіла та підвищений ризик розвитку ендокринної патології, зокрема цукрового діабету II типу.

Слід зазначити, що M. Garaulet et J.A. Madrid розглядають десинхроноз, як пусковий чинник розвитку захворювань енергетичного обміну у людей. На думку дослідників, внутрішня десинхронізація може відбуватись шляхом зсуву фаз біоритмів внаслідок перельоту або роботи в нічну зміну, або ж внаслідок порушення режиму харчування (прийом їжі вночі, постійні перекуси протягом дня) [6]. Цікаво, що біоритмологи виділяють особливу роль режиму харчування у нормальному функціонуванні системи біологічних ритмів.

**Порушення режиму харчування при втручанні у цикл сон-бадьорість.** Дійсно, порушення режиму харчування може бути одним із механізмів, через який опосередковується несприятливий вплив циркадного десинхронозу на обмін речовин. При роботі вночі прийом їжі зміщується на години, які за фізіологічних умов мали б бути періодом сну та відпочинку, або ж перерозподіляється обсяг спожитої їжі. Як показано R.R. Markwald et al., скорочення тривалості сну до 5 годин протягом 5 днів супроводжувалось збільшенням добового споживання їжі на 6 % та маси тіла в середньому на 800 г [35]. При цьому у волонтерів змінювались обсяги споживання їжі протягом доби — вони споживали менше їжі на сніданок та більше під час планового вечірнього перекусу.

Зміни в харчуванні відбувались на тлі підвищення середньодобового рівня лептину на 22 % та зниження середньодобового рівня греліну на 30 %. Тобто підвищення споживання їжі відбувалось незважаючи на компенсаторні зміни в гормональній ланці регуляції харчової поведінки [35]. В іншому дослідженні при дводенному скороченні тривалості сну в обстежених спостерігалось збільшення відчуття голоду на тлі зменшення рівня лептину та зростання рівня греліну в плазмі крові вранці натщесерце [36].

S.M. Schmid et al. зареєстрували зменшення часу, витраченого на денну фізичну активність, у вільно проживаючих здорових молодих волонтерів після одноденного обмеження сну до 4 год. У обстежених також знижувався відсоток інтенсивних фізичних навантажень протягом доби. Після дводенного обмеження сну такі особи віддавали перевагу жирній їжі порівняно із обстеженими з 8-годинною тривалістю сну. Але дослідження апетиту, добової калорійності раціону, добової динаміки концентрацій греліну та лептину в крові не виявили

значимих відмінностей показників у обстежених з різною тривалістю сну [37].

Для вивчення ролі режиму харчування у формуванні циркадного десинхронозу широко застосовують моделі із різними режимами годування лабораторних тварин — годування *ad libitum* або його варіанти (*restricted feeding*) до певного часового періоду (світлого або темного). В таких моделях можуть також нав'язувати тваринам активну рухову діяльність у години їхнього природного відпочинку.

Так, при годуванні щурів тільки протягом денних годин в умовах нормального циклу світло-темрява більше зростала маса тіла та маса жирової тканини порівняно із тваринами, які мали доступ до їжі протягом всієї доби або тільки вночі. При цьому споживання їжі у грамах на кг маси тіла в усіх групах було однаковим [29]. Подібні результати отримано L.K. Fonken et al. у групі мишей, яку протягом 7 тижнів годували у світлий період доби, при цьому обсяги споживання корму у дослідних тварин із різними часовими режимами годування не відрізнялись [30]. D.M. Arble et al. показано, що миші, яких утримували на раціоні з високим вмістом жиру, при споживанні їжі у світлий період доби мали більший приріст маси тіла порівняно із тваринами, які споживали їжу в темний період доби. При цьому кількість спожитих калорій та рівень рухової активності за добу в обох групах мишей були однаковими [38].

R. Salgado-Delgado et al. проведено досліді із моделювання "робочої зміни" під час періоду відпочинку. Так, щурів у світлий період доби на 8 годин саджали у колесо із заданим повільним темпом обертання і таким чином залишали їх без сну. У тварин, які "працювали" вдень і у яких був вільний доступ до їжі протягом доби, реєстрували більший приріст маси тіла та жирової тканини порівняно із тваринами, у яких не було вимушеної активності. Цікаво, що у даної групи тварин поступово руйнувався добовий ритм рухової активності, а прийом їжі переміщувався на години вимушеної активності. Окрім того, у цих тварин коливання рівня глюкози в плазмі крові втрачали добову ритмічність [29].

У той же час J. Mendoza et al. при поєднанні годування протягом денних годин із гіпокалорійним раціоном виявили у мишей випереджаючий зсув фаз ритмів локомоторної активності, продукції мелатоніну та транскрипції гену вазопресину в СХЯ. При цьому в СХЯ піддослідних тварин визначали випередження фаз добових ритмів експресії генів-годинників — *Per1* і *Cry2*. Однак зміни зазначених ритмів локомоторної активності, експресії генів-годинників не спостерігались при годуванні протягом денних годин і на раціоні з нормальною калорійністю. Тобто у поєднанні з обмеженням калорійності перенесення годування на денні години впливало на роботу центрального

годинника і модифікувало ритми, фаза яких регулюється світловим сигналом [39].

З іншого боку, годування мишей *ad libitum* але у поєднанні із слабким освітленням вночі (5 люксів) супроводжувалось змінами харчової поведінки. Дослідні тварини з'їдали в денний період 55 % корму, тоді як миші контрольної групи, яких утримували в умовах нормального циклу світло-темрява, лише 36,5 %. Як згадувалось вище, такий режим утримання тварин призводив до збільшення маси тіла та порушення толерантності до вуглеводів [30]. Відомо, що миші та щури є нічними тваринами, для них є природною більша рухова активність вночі, при вільному доступі до їжі вони споживають до 80 % корму у темний період доби [38]. Отже, приєднання освітлення вночі стимулювало зсув прийомів їжі на денний період, який у мишей за фізіологічних умов є періодом меншої активності та відпочинку. При цьому порушувалась узгодженість часу споживання їжі з ритмом локомоторної активності [30].

Таким чином, втручання у цикл сон-бадьорість тісно пов'язане із порушенням режиму харчування. Активність, робота в години природного відпочинку можуть призводити до зміни часу споживання їжі, підвищення обсягу та калорійності добового раціону в цілому, або ж до перерозподілу обсягу спожитої їжі протягом доби. Робота в нічний час супроводжується підвищеним споживанням їжі у вечірні та нічні години. Зміни в режимі харчування відображаються на метаболічному профілі організму. Тривалий вплив десинхронозу відповідно сприяє закріпленню метаболічних порушень та розвитку захворювань.

**Молекулярно-генетичні докази взаємодії циркадного годинника та харчування.** Зв'язок між енергетичним обміном та біологічними ритмами простежується і на молекулярно-генетичному рівні. Показано, що гени та білки клітинного годинника пов'язані із регуляцією вуглеводного та ліпідного обміну, харчовою поведінкою та масою тіла.

Наприклад, фактор REV-ERB $\alpha$  впливає на диференціацію адипоцитів, мобілізацію тригліцеридів, обмін жовчних кислот [22, 23, 40]. Цікаво, що, з одного боку, такі фактори транскрипції генів-годинників як REV-ERB $\alpha$  та ROR $\alpha$  є регуляторами каскаду метаболічних реакцій, а з іншого — їх експресія має власний циркадний патерн у печінці, жировій тканині та скелетних м'язах [40].

Фактор BMAL1 впливає на диференціацію адипоцитів та вуглеводний обмін [6, 22]. Так, тотальний дефіцит гену *Bmal1* викликає порушення толерантності до вуглеводів, знижує рівень інсуліну, а орган-специфічний дефіцит *Bmal1*, зокрема в печінці, порушує добову експресію генів, які кодують певні ферменти глюконеогенезу, і таким чином викликає в експериментальних тварин гіпоглікемію натще [40]. У мишей втрачені добові

ритми поведінки та обмінних процесів, зокрема локомоторної активності та температури тіла [41]. Миші, дефіцитні за геном *Bmal1*, мають ослаблені добові коливання концентрації глюкози та тригліцеридів у крові [22]. Тоді як миші з мутаціями гену *Clock* схильні переїдати, мають ослаблений добовий ритм споживання їжі та надмірну масу. У таких мишей підвищені рівні лептину, глюкози, загальної холестерину та тригліцеридів у плазмі крові, ослаблена експресія гіпоталамічних пептидів, таких як грелін та орексин [30, 40].

У клінічних дослідженнях виявлено, що поліморфізм одиничного нуклеотиду гену *Clock* пов'язаний із розвитком метаболічного синдрому та його окремими компонентами (рівнем глюкози, інсуліну в крові, індексом HOMA, концентрацією адипонектину). Окрім того, поліморфізм одиничного нуклеотиду гену *Clock* впливає на вміст моноенасичених жирних кислот у мембранах еритроцитів. У свою чергу вміст олеїнової кислоти в мембрані еритроциту зворотно корелює із ожирінням та інсулінорезистентністю в обстежених, що підтверджувало захисний вплив моноенасичених жирних кислот [42].

Зазначений поліморфізм одиничного нуклеотиду гену *Clock* не супроводжувався відмінностями у показниках ліпідограми натщесерце, однак у пацієнтів-носіїв певних алелей протягом шести годин після пробного сніданку із високим вмістом жирів мала місце вища продукція ліпопротеїнів, багатих тригліцеридами, та їх сповільнений кліренс. При цьому залежність між поліморфізмом одиничного нуклеотиду гену *Clock* та постпрандіальною динамікою показників ліпідограми зникла після нормалізації показників у залежності від ІМТ. Це пояснено авторами, як домінуючий вплив чинника ожиріння на постпрандіальні показники жирового обміну [42].

У людей із морбідним ожирінням (ІМТ > 40) виявлено кореляцію між експресією окремих генів-годинників у вісцеральній жировій тканині та складовими метаболічного синдрому. Так, рівень експресії *Per2* негативно корелював з об'ємом талії, рівень експресії *Bmal1*, *Cry*, *Per2* негативно корелював із рівнем загальної холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності [43].

Таким чином, результати клінічних молекулярно-генетичних спостережень, генетичного моделювання свідчать про зв'язок між змінами в роботі окремих генів системи циркадного годинника та розвитком порушень енергетичного обміну, зокрема надлишковою масою тіла, погіршенням вуглеводного та ліпідного обміну. На лабораторних тваринах показано, що негативний вплив втручання у гени-годинники реалізується через перебудову добових ритмів поведінки та харчування дослідних тварин.

**Вплив модифікації раціону харчування на циркадний годинник.** Проте не тільки клітинний

годинник впливає на метаболізм, а й метаболічний статус клітини і організму в цілому впливає на ритмічну організацію фізіологічних процесів.

Відомо про здатність харчових чинників впливати на генетичний апарат. Це стосується жиророзчинних нутрієнтів, гормонів, які активують фактори транскрипції генів-годинників, наприклад, REV-ERB $\alpha$ , ROR $\alpha$  [44].

Окрім того, виявлено, що високий вміст жирів у харчуванні супроводжується десинхронізацією біоритмів [45, 46]. Так, у мишей, яких утримували на високожировому раціоні, змінювався період локомоторної активності. У тварин порушувалась циклічність експресії генів-годинників, ядерних рецепторів, які регулюють їх транскрипцію, та метаболічних генів у гіпоталамусі, печінці, жировій тканині [45]. Тобто, для експериментальних тварин наслідком харчування з високим вмістом жирів було порушення ритмів регуляції енергетичного обміну як в центральних, так і в периферичних структурах [45].

В іншому дослідженні вивчали вплив харчового раціону із високим вмістом насичених жирів на здатність до ресинхронізації добових ритмів під впливом світлового сигналу. У мишей на високожировому раціоні відзначали приріст маси тіла, вищий рівень глюкози та інсуліну, гіперлептинемію. У дослідних тварин також знижувалась локомоторна активність та температура тіла на початку ночі, підвищувалась денна температура тіла. Це відповідно призводило до зменшення амплітуди ритмів локомоторної активності та термогенезу. Крім того, у піддослідних тварин порушувалось підлаштування біоритмів до зміни місцевого часу. Зокрема при зсуві фази циклу світло-темрява на 6 годин вперед у тварин на високожировому раціоні на 20 % сповільнювалось підлаштування ритму температури порівняно із контрольною групою. У тварин, які перебували на високожировому раціоні, знижувалась індукована світлом експресія c-FOS та фосфорилування позаклітинних сигнал-

регульованих кіназ I/II (P-ERK) в СХЯ гіпоталамуса, які залучені до процесу переналаштування СХЯ у відповідь на вплив світлового сигналу в нічний період [46].

Отже, внутрішньоклітинний циркадний годинник має двобічний зв'язок із енергетичним обміном. Не лише втручання у роботу генів-годинників веде до змін у метаболічному профілі, а й певні особливості харчування впливають на функціонування системи біологічних ритмів, в тому числі на молекулярному рівні.

**Висновки.** Тривала перерва у вивченні біоритмології в останні десятиліття скінчилася. Значні обсяги нагромадженого емпіричного матеріалу щодо ритмів людського організму починають теоретично узагальнюватися на основі принципів системного підходу. Показано, що узгодженість фізіологічних процесів має місце на різних організаційних рівнях. Ці та інші положення можуть вказувати на провідну роль біоритмів у самоорганізації людського організму.

Накопичені дані щодо взаємодії харчування, метаболізму та біологічних ритмів засвідчують, що їх узгодженість між собою відіграє важливу роль у енергетичному обміні. Підтверджено значення режиму харчування та циклу сон-бадьорість у підтриманні нормальної маси тіла та попередженні метаболічних захворювань. При втручанні у цикл сон-бадьорість режим харчування є одним із посередників, через який десинхроноз впливає на метаболічний профіль організму.

В умовах інформаційної революції все більше людей змушені працювати в нічну зміну або при організації свого дозвілля часто йдуть проти природних ритмів. Враховуючи багаторівневий зв'язок харчування із ритмами енергетичного обміну, шляхи протидії метаболічним захворюванням потрібно шукати і у збереженні цілісності системи біоритмів. Найпершою і найдоступнішою підтримкою, на нашу думку, може стати дотримання режиму харчування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лувсан Гаваа. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии / Гаваа Лувсан. — М.: Наука, 1990. — 576 с.
2. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
3. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
4. Лебедев Н.Н. Биоритмы пищеварительной системы / Н.Н. Лебедев. — М.: Медицина, 1987. — 257 с.
5. Ramadan diet restrictions modify the circadian time structure in humans. A study on plasma gastrin, insulin, glucose, and calcium and on gastric pH / L. Iraki, A. Bogdan, F. Hakkou [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — V. 82(4). — P. 1261–1273.
6. Garaulet M. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome / M. Garaulet, J.A. Madrid // Curr. Opin. Lipidol. — 2009. — Vol. 20(2). — P. 127–134.
7. The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / S. Cho, M. Dietrich, C.J. Brown [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. — 2003. — Vol. 22. — P. 296–302.



8. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: project EAT (Eating Among Teens) / M T. Timlin, M.A. Pereira, M. Story, D. Neumark-Sztainer // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — P. e638–e645.
9. Breakfast frequency and development of metabolic risk / A.O. Odegaard, Jr. D.R. Jacobs, L.M. Steffen [et al.] // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 3100–3106.
10. Breakfast habits, beliefs and measures of health and wellbeing in a nationally representative UK sample / S. Reeves, L.G. Halsey, Y. McMeel, J.W. Huber // *Appetite*. — 2013. — Vol. 60(1). — P. 51–57.
11. Farshchi H.R. Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women / H.R. Farshchi, M.A. Taylor, I.A. Macdonald // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005.— Vol. 81. — P. 388–396.
12. Astbury N. M. Breakfast consumption affects appetite, energy intake, and the metabolic and endocrine responses to foods consumed later in the day in male habitual breakfast eaters / N. M. Astbury, M. A. Taylor, I.A. Macdonald // *J. Nutr.* — 2011. —Vol. 141. — P. 1381–1389.
13. Nighttime eating: commonly observed and related to weight gain in an inpatient food intake study / M.E. Gluck<http://ajcn.nutrition.org/content/88/4/900.long> - aff-1, C.A. Ventia<http://ajcn.nutrition.org/content/88/4/900.long> - aff-1, A.D. Salbe<http://ajcn.nutrition.org/content/88/4/900.long> - aff-1, J. Krakoff // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 88 (4). — P. 900–905.
14. Farshchi H.R. Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women / H.R. Farshchi, M.A. Taylor, I.A. Macdonald // *European J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 58. — P. 1071–1077.
15. Farshchi H.R. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women / H.R. Farshchi, M.A. Taylor, I.A. Macdonald // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81(1). — P. 16–24.
16. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men / O. Lindgren, A. Mari, C.F. Deacon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94(8). — P. 2887–2892.
17. Van Cauter E. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation / E. Van Cauter, K.S. Polonsky, A.J. Scheen // *Endocr. Rev.* — 1997. — Vol. 18. — P. 716–738.
18. Effects of aging on glucose regulation during wakefulness and sleep / S. A. Frank, D. C. Roland, J. Sturis [et al.] // *AJP — Endo.* — 1995. — Vol. 269(6). — P. E1006–E1016.
19. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans / H. Yu, F. Xia, K.S.L. Lam [et al.] // *Clinical Chemistry*. — 2011. — Vol. 57. — №5. — P. 691–700.
20. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin / K. Spiegel, R. Leproult, M. L'hermite-Balériaux [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 5762–5771.
21. Gomez-Abellan P. Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue / P. Gomez-Abellan, C. Gomez-Santos, J. A. Madrid // *Endocrinology*. — 2010. — Vol. 151(1). — P. 115–122.
22. Bellet M.M. Mammalian circadian clock and metabolism — the epigenetic link / M.M. Bellet, P. Sassone-Corsi // *J. Cell Sci.* — 2010. — Vol.123. — P. 3837–3848.
23. Froy O. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: Implications for aging and longevity / O. Froy, R. Miskin // *AGING*. — 2010. — Vol. 2. — P. 7–27.
24. Circadian rhythm of energy intake and compulsion status in adults / J. Fricker, S. Giroux, F. Fumeron, M. Apfelbaum // *Int. J. Obes.* — 1990. — Vol. 14(5). — P. 387–393.
25. Circadian rhythm of blood leptin level in obese and non-obese people / R. Radic, V. Nikolic, I. Karner [et al.] // *Coll. Antropol.* — 2003. — Vol. 27(2). — P. 555–561.
26. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men / E.L. Kanabrocki, R.C. Hermida, M. Wright [et al.] // *Chronobiol. Int.* — 2001. — Vol. 18(2). — P. 273–283.
27. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome / N. Goel, A.J. Stunkard, N.L. Rogers [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. — 2009. — Vol. 24 (1). — P. 85–94.
28. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment / D.C. Ribeiro, S.M. Hampton, L. Morgan [et al.] // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 158(3). — P. 305–310.
29. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work / R. Salgado-Delgado, M. Angeles-Castellanos, N. Saderi [et al.] // *Endocrinology*. — 2010. — Vol. 151(3). — P. 1019–1029.
30. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake / L.K. Fonken, J.L. Workman, J.C. Walton [et al.] // *PNAS*. — 2010. — Vol. 107 (43). — P. 18664–18669.
31. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men / O.M. Buxton, M. Pavlova, E.W. Reid [et al.] // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59(9). — P. 2126–2133.
32. Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion, and obesity/dyslipidemia in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study / K. Obayashi, K. Saeki, J. Iwamoto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98(1). — P. 337–344.
33. Day napping and short night sleeping are associated with higher risk of diabetes in older adults / Q. Xu, Y. Song, A. Hollenbeck [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 78–83.

34. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior / I.N. Karatsoreos, S. Bhagat, E.B. Bloss [et al.] // PNAS. — 2011. — Vol. 108. — P. 1657–1662.
35. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain / R.R. Markwald, E.L. Melanson, M.R. Smith [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2013. — Vol. 110 (14). — P. 5695–5700.
36. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite / K. Spiegel, E. Tasali, P. Penev, E. Van Cauter // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 141(11). — P. 846–850.
37. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men / S.M. Schmid, M. Hallschmid, K. Jauch-Chara [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 90. — P. 1476–1482.
38. Circadian timing of food intake contributes to weight gain / D.M. Arble, J. Bass, A.D. Laposky [et al.] // Obesity. — 2009. — Vol. 17. — P. 2100–2102.
39. Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle / J. Mendoza, C. Graff, H. Dardente [et al.] // J. Neurosci. — 2005. — Vol. 25. — P. 1514–1522.
40. Duez H. Rev-erb- $\alpha$ : an integrator of circadian rhythms and metabolism / H. Duez, B. Staels // J. Appl. Physiol. — 2009. — Vol. 107. — P. 1972–1980.
41. Fuller P.M. Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms / P.M. Fuller, J. Lu, C.B. Saper // Science. — 2008. — Vol. 320(5879). — P. 1074–1077.
42. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids / M. Garaulet, Y.-Ch. Lee, J. Shen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 90. — P. 1466–1475.
43. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome / P. Gomez-Abellan, J.J. Hernandez-Morante, J.A. Lujan [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). — 2008. — Vol. 32(1). — P. 121–128.
44. Смоляр В.І. Харчове регулювання експресії генів / В.І. Смоляр // Проблеми харчування. — 2011. — № 3-4. — С. 5–12.
45. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka, A.D. Laposky, K.M. Ramsey [et al.] // Cell Metab. — 2007. — Vol. 6(5). — P. 414–421.
46. Mendoza J. High-fat feeding alters the clock synchronization to light / J. Mendoza, P. Pevet, E. Challet // J. Physiol. — 2008. — Vol. 586. — P. 5901–5910.

#### **Питание, метаболизм и биологические ритмы**

М.С. Романенко

Государственное учреждение "Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины", г. Киев

**Резюме.** В исследовании биологических ритмов на смену эмпирическому материалу постепенно приходит теоретическое обобщение полученных данных, в том числе на основе принципов системного подхода. В течение последних десятилетий показано тесное взаимодействие питания, энергетического обмена и биоритмов в вопросах контроля массы тела и предупреждения метаболических заболеваний. Вмешательство в цикл сон-бодрствование, а также нарушение режима питания имеют неблагоприятные метаболические последствия. Пути противодействия метаболическим заболеваниям нужно искать именно в поддержании целостности системы биоритмов. Ключевые слова: режим питания, метаболизм, биоритм.

#### **Nutrition, metabolism and biological rhythms**

M. Romanenko

D.F. Chebotarev's Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv

**Summary.** In the biorhythms investigation the data theoretical generalization, including system approach principles, succeed to empiric facts accumulation. For last decades the close interaction between nutrition, energy metabolism and biorhythms in the weight control and metabolic diseases prevention were shown. Sleep-activity disruption and changes of meal timing both have adverse metabolic effects. To counteract the metabolic diseases we need to support the integrity of biorhythms system.

Key words: meal timing, metabolism, biorhythm.

Надійшла до редакції 27.08.2014 р.