

*Г. Хильдебрандт
М. Мозер • М. Лехофер*

Хронобиология и хрономедицина

Биологические ритмы
Медицинское применение



АРНЕБИЯ

Г. Хильдебрандт/М. Мозер/М. Лехофер

Хронобиология И хрономедицина

Биологические ритмы
Медицинское применение

Москва, Арнебия
2006

ББК 28.708

УДК 612.014.4

X50

Хильдебрандт, Пюнтер; Мозер, Максимилиан, Лехофер, Михаэль. Хронобиология и хрономедицина. Пер. с нем. М.: Арнебия. 2006. – 144 с., 98 илл.

Книга немецких и австрийских специалистов впервые издана на русском языке. Она знакомит читателей с современными знаниями в области хронобиологии, науки, занимающейся различными биоритмами организма человека. Биоритмы находятся в тесной взаимосвязи друг с другом и со всеми функциями организма. После тяжелых заболеваний и физических нагрузок могут возникать так называемые реактивные периоды, служащие для регенерации и адаптации. Время и ритмы в данном случае выступают в роли важных факторов, регламентирующих прием лекарственных препаратов или позволяющих учитывать влияние геофизических особенностей. Знание хрономедицинских закономерностей поможет врачам любых специальностей повысить эффективность проводимого лечения.

ISBN 5-9244-0025-5

© 1998 Hippokrates Verlag, Stuttgart, Germany

© 2002 Hippokrates Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart, Germany

Название книги на немецком языке: Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M. Chronobiologie und Chronomedizin.

© 2006 ЗАО “Арнебия“, Россия, перевод и издание на русском языке

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения обладателей авторских прав.

Вступление

Мое представление о физиологии жизни основано на том, что живая материя, из которой состоит человек, может быть познана и определена посредством наблюдения и переживания. Сказанное в немалой степени относится к повседневным феноменам, одним из которых стоит признать ритмические колебания.

С точки зрения анализа механизмов, стоящих за всеми природными процессами, мне хотелось бы отметить три обстоятельства.

Наш организм находится в состоянии динамической **стабильности**. Организм даже при нагрузке способен поддерживать системные функции в состоянии стабильности. Нужно подчеркнуть, что находящиеся в состоянии динамического равновесия показатели не выходят и не должны выходить за пределы «нормы».

Необходимый для нормального суточного ритма сон предназначен для отдыха от напряжения и для возвращения всех показателей в границы нормы. Фазы отдыха, связанные с реабилитацией (как это наблюдается во время отпуска), служат той же цели – корректируют долговременные факторы.

Реабилитация – второй важный термин. Под ним понимается не только процесс адаптации, но и дается указание на биологические функции, противодействующие факторам риска за счет «сальютогенетических» механизмов. К сожалению, изучению этих механизмов, как в прошлом, так и в настоящее время уделяется недостаточно внимания. В этом виноват не столько недостаток внимания, сколько незнание основ физиологии.

Но уже в самом скором будущем, которое отмечено неизбежным старением населения, вопросы отдыха для поддержания здоровья приобретут особое значение.

Третий термин – **оптимизация** – тесно связан с первыми двумя. Организм как единое целое пытается оптимально координи-

нирывать свои функции. Подобная координация основана на синхронизации ритмов, например, сердцебиения с дыханием. Эта тема самым непосредственным образом относится к хронобиологии.

Управляемые организмом и подверженные влиянию извне биологические ритмы вносят решающий вклад в оптимизацию и контроль за состоянием здоровья.

В рамках своего краткого вступления я хотел бы указать на тесную связь между теорией и практикой. Выше я уже упоминал о достойном сожаления незнании основ физиологии повседневных спонтанных и реактивных процессов в организме. И крайне важно дать эти знания. Не менее важно и то, что эта область, которую стоило бы назвать повседневной физиологией, представляет собой область интересных медико-этических и социоэкономических проблем. И данная книга должна побудить специалистов заняться подобными исследованиями.

Мы также укажем на тесную взаимосвязь между представленными в книге практическими аспектами и исследованиями рабочей группы, которая в рамках отдельного проекта занимается темой «Оптимизация и контроль».

Институт физиологии университета города Грац в течение длительного времени занимается вопросами хронобиологии. Мне особенно приятно, что эта книга вышла при активном участии профессора Гюнтера Хильдебрандта, которого справедливо относят к «отцам» современной хронобиологии и который поднимает не только теоретические, но и практические проблемы.

Профессор доктор Максимилиан Мозер возглавляет рабочую группу по адаптационной физиологии, а профессор доктор Михаэль Лехофер участвовал в проекте как опытный клиницист.

Я хотел бы поблагодарить всех авторов книги и пожелать читателям интересных часов, проведенных за ее чтением.

Профессор доктор Томас Кеннер

Содержание

Вступление	3
Содержание.....	5
Предисловие.....	9
1. Введение	11
2. Хронобиология: обзор	15
2.1. История и развитие хронобиологии	15
2.2. Спектр биологических ритмов	17
2.2.1. Периодичность биоритмов.....	17
2.2.2. Формальные различия между различными биоритмами	19
2.3. Связь биологических ритмов с окружающей средой	20
2.4. Филогенетическое упорядочение биоритмов.....	21
2.5. Возникновение биоритмов.....	21
2.6. Ритмические реакции	22
2.7. Хронобиологические особенности.....	22
2.7.1. Экзогенное управление жизненными процессами (экзоритмы)	22
2.7.2. Синхронизированные за счет временных указателей ритмы (экзо-эндоритмы)	23
2.7.2.1. Годовые ритмы (цирканные ритмы).....	24
2.7.2.2. Лунные ритмы (циркальные и циркадиальные ритмы).....	26
2.7.2.3. Дневные ритмы (циркадные ритмы).....	28
2.7.4. Автономные средне- и коротковолновые ритмы (эндоритмы)	32
2.7.4.1. Координация фаз и частот средневолновых ритмов.....	32
2.7.4.2. Частотная модуляция коротковолновых ритмов	36
3. Биоритмы и медицина (хрономедицина).....	38
3.1. Биоритмы и заболевания (хронопатология).....	38
3.2. Практическое применение хрономедицины	42
3.2.1. Общие замечания.....	42
3.2.2. Проблемы хрономедицины в диагностике.....	42
3.2.3. Задачи хрономедицины в терапии.....	43
3.2.3.1. Общие замечания.....	43
3.2.3.2. Терапевтическая временная упорядоченность	43

3.2.3.3. Терапия, направленная на упорядочение временной структуры.....	47
3.2.3.4. Хроногигиена	51
4. Методы исследования в хрономедицине и хронобиологии	55
4.1. Общие замечания.....	55
4.1.1. Величины для описания биоритмов.....	55
4.1.2. Методы хронобиологических измерений и их параметры	57
4.2. Отдельные способы измерения в хронобиологических исследованиях человека.....	60
4.2.1. Физиологические параметры.....	60
4.2.2. Психофизиологические параметры	63
4.2.3. Оценка тимопсихики	66
4.3. Оценка	67
5. Результаты хронобиологических исследований человека	69
5.1. Инфраниантные ритмы.....	69
5.1.1. Годовые биоритмы (цирканнуальные ритмы).....	69
5.1.2. Менструальные, лунные ритмы.....	72
5.1.3. Недельные ритмы (циркаептантные ритмы)	74
5.2. Суточные ритмы (циркадианные ритмы)	76
5.2.1. Температура тела и терморегуляция.....	76
5.2.2. Функции сердечно-сосудистой системы	78
5.2.3. Функции дыхания	81
5.2.4. Пищеварение и метаболизм.....	87
5.2.5. Функции почек, водный и электролитный баланс	90
5.2.6. Кровь	91
5.2.7. Физические возможности	95
5.2.7.1. Предварительные замечания	95
5.2.7.2. Мышечная сила	95
5.2.7.3. Выносливость	95
5.2.7.4. Действие тренировки	98
5.2.7.5. Рост, тургор соединительной ткани.....	98
5.2.8. Психические характеристики и органы чувств.....	99
5.2.8.1. Предварительные замечания	99
5.2.8.2. Время реакции, внимательность, сенсомоторная координация	99
5.2.8.3. Деятельность головного мозга: внимательность, способность к счислению (тест Дюкера)	100
5.2.8.4. Органы чувств: острота зрения, чувствительность к боли, плацебо-эффект	100
5.2.8.5. Настроение, активность, внутреннее беспокойство («нервозность»).....	101

5.2.9.	Гормональный статус в дневном ритме	104
5.2.10.	Схватки и родовая деятельность.....	104
5.3.	Ультраниантные ритмы.....	105
5.3.1.	Общие замечания.....	105
5.3.2.	Латерализация, носовое дыхание	106
5.3.3.	4-часовые ритмы	107
5.3.4.	Ритмы базальной активности (basic rest activity cycle)	109
5.3.5.	Минутные ритмы.....	112
5.3.6.	10-секундные ритмы кровяного давления.....	113
5.3.7.	Вазомоторные ритмы сосудов кожи.....	114
5.3.8.	Дыхательные ритмы	115
5.3.9.	Ритм сердечной деятельности	119
5.3.10.	Артериальные колебания.....	119
5.4.	Реактивная периодика (ритмические реакции)	121
5.4.1.	Общие замечания.....	121
5.4.2.	Ультраниантные реактивные периоды.....	122
5.4.3.	Инфраниантные реактивные периоды (циркасемисептанные, циркасеитанные, циркасемидеканные и циркадеканные периоды)	122
6.	Выводы	129
7.	Литература	132

Об авторах

Доктор мед., профессор Гюнтер Хильдебрандт

Родился в 1924 г., с 1942 по 1949 гг. изучал медицину в Тюбингене, Страсбурге, Гамбурге и Марбурге. Специализация - внутренние болезни, а также психиатрия и неврология. В 1959-1961 гг. - директор бальнеологического исследовательского центра Бад Орб. В 1959-1964 гг. - руководитель отделения института физиологии университета Марбурга. С 1965 г. - профессор физиологии и исследования реабилитации в университете Марбурга, в 1967-1992 гг. - директор института физиотерапии и реабилитации в Бад Берлебурге. В 1980-1995 гг. - руководитель института курортологических исследований Бад Вильдунген. В 1993-1997 гг. - профессор университета в Граце. С 1969 г. - президент Немецкого общества физиомедицины, с 1971 г. - вице-президент Международного общества хронобиологии, с 1985 г. - президент Европейского общества хронобиологии.

Доктор мед., доцент Максимилиан Мозер

Родился в 1956 г. Является доцентом кафедры физиологии физиологического института при университете Граца, руководителем рабочей группы по адаптационной физиологии. Основные темы исследований: вегетативная регуляция и интеграция в организме человека. Руководитель нескольких космических медицинских проектов по теме «Автономная регуляция кровообращения во сне и при нагрузке». В своих работах всегда уделяет внимание комплексному подходу к проблемам человека.

Доктор мед., доктор псих., доцент Михаэль Лехофер

Родился в 1956 г. Руководитель первого отделения общей психиатрии больницы города Грац, руководитель земельной службы по контролю за наркотиками Штирии (Австрия). В течение 6 лет работал в психиатрической клинике при университете Граца, где и защитил докторскую диссертацию. Работа с пациентами психиатрического профиля, у которых часто в основе патологии лежат нарушения биологических ритмов, привела его к занятию хронобиологией. Основные направления исследований: нарушения вегетативных регуляторных функций у пациентов психиатрического профиля; основы физиологической психиатрии; исследование маний. Особое внимание уделяет прикладной физиологии, особенно хронобиологии, и их применению в рамках психиатрии.

Предисловие

Интерес к вопросам времени в медицине, биологии и экологии в последнее время существенно вырос. В биолого-медицинской науке этому фактору, к сожалению, уделяется слишком мало внимания, хотя хронобиология как направление исследования уже завоевала признание во многих странах и даже представлена специальными научными обществами.

Так как теоретическим основам хронобиологии и хрономедицины, к сожалению, уделяется слишком мало внимания, мы решили представить читателям краткое введение в теорию и практику хронобиологии, подробно описав биологические ритмы и временные структуры процессов жизнедеятельности. Собственный практический опыт в области хрономедицины и хронобиологии позволил нам отобрать методики, которые легко реализуются на практике.

Основная задача заключается в изучении суточных ритмов (циркадианных ритмов), так как именно этот раздел науки был исследован лучшим образом, а комплексное физическое и психическое восприятие позволяет проверить полученные выкладки на самих себе. Но не стоит забывать, что временная организация жизненных процессов охватывает самый широкий спектр, характеризующийся различными признаками и функциональными особенностями. Необходимо стремиться рассматривать временную организацию живых организмов во всем их многообразии. И этого можно добиться простейшими практическими средствами.

Авторы книги надеются, что представленные ими материалы и всесторонние взаимосвязи дадут импульс к использованию хронобиологии в медицинской практике. Временной аспект жизненных процессов должен в итоге занять подобающее ему место наряду с пространственно-морфологическими особенностями.

Реализовать свои замыслы и задачи нам помогали наши коллеги:

Маттиас Фрювирт, д-р Петер М. Либманн, д-р Манфред Люкс, Дитмар Мессершмидт, д-р Рудольф Моог, д-р Франциска Мури, Томас Нидерль, Илона Папоушек, Станислав Прживара, проф. д-р Гюнтер Шультер, д-р Биргит Штайнбреннер, Магдалена Войка, д-р Ханс Циглер.

Мы благодарим за помощь в подготовке книги и иллюстраций к ней Габриэлу Кайнц, Клару Кеннер, Марианну Пайер и Магдалену Войка.

Нам хотелось бы сказать спасибо всем, кто поддерживал нас в нашей работе! Особая благодарность должна быть выражена Дороти Зайц из издательства «Гиппократес» за ее тесное сотрудничество с нами. И в заключении мы благодарим д-ра Гинтруд Хильдебрандт, которая внимательно вычитывала нашу книгу и дала бесценные рекомендации по структурированию наших данных.

Грац и Марбург

Гюнтер Хильдебрандт
Максимилиан Мозер
Михаэль Лехофер

Развитие естественнонаучных дисциплин – медицины и биологии в течение длительного времени ограничивалось исключительно пространственными и вещественными характеристиками жизни, в ущерб ее временным пространствам и составляющим. Молодая наука хронобиология установила множество ритмов, из которых состоят жизненные процессы. В нашей книге представлено введение в «биологическое время» с вытекающими из него практическими выводами. Понятие ритма и его функций должно стать важным шагом к «системному мышлению» и к комплексному мировоззрению.

Временная структура организма

Все жизненные процессы имеют не только пространственную структуру (пространственное воплощение), но и сложные временные характеристики (временное воплощение), которые проявляются в многообразии различных функций и их взаимодействий. Временные структуры жизни развивались в согласии с геофизическими и космическими временными характеристиками; за счет этого они обеспечивают оптимальную адаптацию проявлений жизни к меняющимся условиям окружающей среды.

Любой, кто планирует изучать живые организмы или тем более влиять на них, должен относиться к временным характеристикам с тем же уважением и вниманием, с каким относятся к пространственным (морфологическим) составляющим любого живого существа.

Развитие естественнонаучных дисциплин – медицины и биологии в течение длительного времени ограничивалось исключительно пространственными и вещественными характеристиками жизни, в ущерб ее временным пространствам и составляющим. Поэтому на изучение и обучение временным особенностям необходимо обратить самое пристальное внимание. Учет времени в биологии и медицине требует от нас особых методов представления и иного подхода в изложении рассматриваемого материала. Мы постарались учесть эти особенности в нашей работе.

Лишь в XX веке изучение временных особенностей биологических структур выделилось в два новых направления науки

– хрономедицину и хронобиологию. В 1937 году в шведском курортном городе Роннеби впервые собрались представители различных теоретических и практических дисциплин и основали международное общество по изучению биологических ритмов (219). Тем самым они положили начало развитию науки и расширению числа интересующихся, понимающих важность временного фактора для жизни.

Хронобиология – это исследование ритмов

Одно из основополагающих положений хронобиологии: временной фактор в виде ритмов характерен для всех процессов жизнедеятельности. Таким образом, мы вправе отметить, что хронобиология – это исследование ритмов.

Ритмы организма

В принципе, все жизненные проявления могут преследовать две цели. Во-первых, выполнение специфической деятельности или функций; во-вторых, обеспечение порядка, состава или регенерации. Обе эти цели не могут быть реализованы одновременно, а только в определенной временной последовательности. А это обуславливает существование особых ритмичных последовательностей, типичных для всех уровней и порядков. Таким образом, биологические ритмы охватывают широкий временной спектр с различной периодичностью (длиной волны) (1).

1. Спектры периодичности ритмических функций человека (по Hildebrandt, 1993)



При графическом воспроизведении ритмических проявлений жизненной активности мы с двух сторон установили границы. С одной стороны, длительные процессы вследствие значительных временных затрат не могут быть реально оценены и воспроизведены, если длина их волны (периодичность) составляет десятилетия. С другой стороны, в области ритмов и колебаний высокой частоты мы ограничились только теми из них, которые можно замерить с помощью точных приборов и которые соответствуют ритмическим процессам нервной деятельности.

Моторные ритмы

В области средних значений мы обнаруживаем множество ритмических функций, которые уже длительное время исследуются и учитываются в практической работе (например, дыхательный ритм, частота пульса, ритмы питания и пищеварения). Данные моторные ритмы деятельности некоторых систем влияют на временную организацию и другие биологические процессы, связывая их цикличность через собственную ритмику (32, 158).

Наиболее значимым и заметным ритмическим феноменом является, несомненно, **ритм сна/бодрствования** и связанные с ним изменения физических и психических процессов (еще в 1817 году Гуфеланд писал: «Эти отдельные двадцатичетырехчасовые периоды являются единицей хронологии природы», 171). Здесь ритмические процессы проявляют свой комплексный характер.

В обычных условиях комплексное и полноценное восприятие этого, без сомнения, важнейшего ритма имеет свои границы: во время сна наше сознание «отключается». Восприятие этой фазы ритма в полной мере доступно только людям, страдающим бессонницей или другими нарушениями сна. Врач может оценить ритмические процессы в течение ночи только по статистике проявлений заболеваний в различных фазах ритма сна/бодрствования: приступы астмы учащаются по ночам, раздражения кожи – вечером, частота инфарктов миокарда – по утрам (см. главу 3 этой книги).

Временные ряды

Использование «биологического времени» при анализе жизненных функций требует систематических повторных наблюдений и исследований, результаты которых представляют собой временные ряды. При этом для корректного представления временного периода требуется определенное число точек измерения в рамках каждого цикла, находящихся на равном удалении друг от друга, или многочисленные измерения в различных фазах повторяющейся ритмической активности.

Ауторитмометрия

Для хронобиологических исследований особую ценность представляют пробанды-добровольцы, активно участвующие в измерениях с точки зрения ауторитмометрии (90, 91). Подобные измерения ритмов на самих себе в течение суток, измерения менструального цикла и измерения годовичных ритмов

были рекомендованы Levine и Halberg (208, 92), в литературе представлены методики для проведения подобных измерений. Все эти методы могут быть применены в практическом изучении хронобиологии человека, а материалы и оборудование для них не требуют больших финансовых затрат. По методам изучения в области ботаники и зоологии написан специальный учебник (58).

Особая дидактическая ценность учета различных ритмических функций заключена в обучении системному мышлению (62, 327), при котором учитываются разнообразные взаимосвязи и взаимодействия между отдельными компонентами. В этом смысле хронобиологические наблюдения как никакие другие способствуют становлению комплексного мышления (308).

В начале мы решили привести обзор развития и современного состояния хронобиологии и хрономедицины. Мы также предложим ряд методик по проведению хронологических исследований на людях. В данном случае мы основываемся на опыте проведения многочисленных практических работ со студентами. Опыт показал, что имеющиеся методики могут быть изменены и модифицированы в зависимости от целей и интересов работы. Мы считаем, что одна из важнейших задач этой книги – преобразование теоретических знаний в области хронобиологии в практический опыт в сфере терапии больных и ведения правильного образа жизни.

Мы полагаем, что в будущем хронобиологии и хрономедицине будет уделяться большее внимание научным дисциплинам и практическому опыту, особенно в диагностике и терапии (95). Сугубо теоретический подход должен быть дополнен практическими выводами и следствиями для использования биологических временных структур. Настоящая книга должна помочь в реализации этих целей и повысить интерес к применению хронобиологии и хрономедицины на практике.

- В области средних значений спектра ультрадианных ритмов мы обнаруживаем большинство функций (например, дыхание, сердцебиение), которые могут быть использованы для наблюдений за собой.
- Реализация положений и принципов хронобиологии на практике является основной задачей этой книги.

Время считалось эссенциальным (первичным) фактором еще в медицине и естественных науках Средневековья. Всем известны так называемые «цветочные часы» Карла Линнея, которые позволяют по времени распускания и закрытия цветов определить время суток. В настоящее время основной интерес хронобиологии направлен на суточный, лунный и годовой ритмы, в первую очередь, с точки зрения их эндогенной и экзогенной регуляции и «внутренних часов». Помимо них, есть множество биологических ритмов, длительность которых составляет от долей секунды до многих лет. Имеющиеся в организме структуры, отвечающие за временные взаимосвязи, по аналогии с термином «геном» можно назвать «хроном».

История и развитие хронобиологии

Цветочные часы

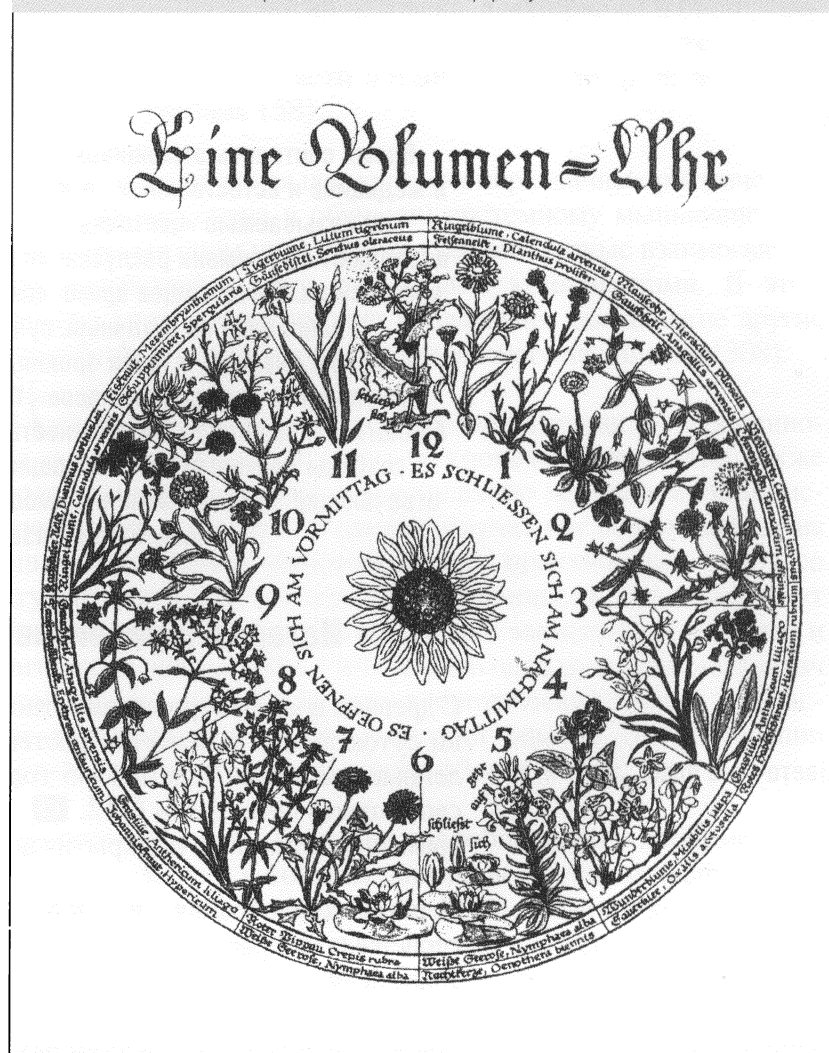
С древних времен хорошо известно, что в зависимости от времени суток листья и лепестки растений могут совершать определенные движения. Еще в 1745 году Карл Линней опубликовал свои «цветочные часы» (212,  2а, б), которые позволяют по времени распускания и закрытия цветов определить время суток.

Первые исследования суточных ритмов у человека (частота сердечных сокращений, частота мочеиспусканий, температура тела) были проведены в первой половине XIX века. В учебниках этого периода по физиологии человека можно встретить указания на существование эндогенных (возникающих в самом организме) ритмических функций. В 1928 году Forsgren (66) открыл суточный ритм секреции желчи и накопления глюкозы в печени. В 1936 году была окончательно установлена эндогенная природа суточных ритмов цветов и растений, для чего были исключены любые внешние воздействия (33, 34). Другими вехами развития хронобиологии стали открытие ориентации пчел и птиц в полете по солнцу (68, 70, 195), анализ координации ритмических функций (167), а также подтверждение эндогенных циркадианных ритмов человека (11). За счет исследований космоса, особенно за счет исключения влияния земного времени был дан новый импульс становлению хронобиологии как науки.

Внутренние часы

Основной интерес при изучении биологических ритмов по-прежнему уделяется суточным, лунным и годовым ритмам, особенно с точки зрения экзогенной и эндогенной регуляции «внутренних часов».

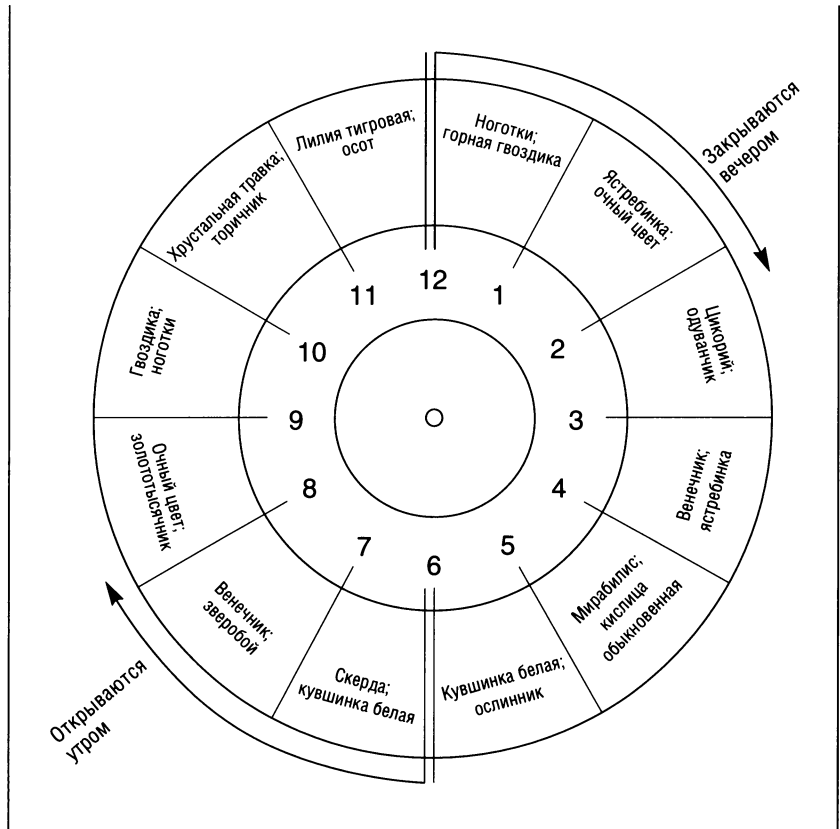
- 2а.** Пример цветочных часов, разработанных Карлом Линнеем в 1745 году, которые указывают, когда тот или иной вид цветов распускается или закрывается. Циферблат на 12 часов начинается в 6 часов утра и заканчивается вечером в 18 часов. Автор рисунка – Ursula Schleicher-Benz



Значение этих часов как аппарата, не зависящего от внешних факторов, весьма ограничено, так как световые импульсы и особенности питания растений могут переустанавливать их внутренние часы и действовать в качестве внешних временных указателей. Опыты на животных показали, что центральный осциллятор суточного ритма расположен в *Nucleus suprachiasmaticus* и связан с шишковидным телом. Циркадная временная программа реализует две различные задачи: с одной стороны, она сохраняет свою автономию независимо от воздействия внешних факторов. С другой стороны, она способна переставлять внутренние часы организма, чтобы цикл несмотря на свою автономию не был десинхронизирован с окружающим миром. Обе способности можно проследить и на конкретном индивидууме (279).

Внешние временные указатели

26. Цветочные часы Карла Линнея (1745 г.). Цит. по Hildebrandt, 1985



Лишь в последнее время стали учитывать то обстоятельство, что организм располагает сложным спектром ритмических процессов, находящимися в определенной взаимосвязи. Их обозначают как **временные структуры** или как **ритмические функциональные структуры**. Частично установлено их генетическое происхождение, поэтому в данном случае принято использовать термин *хроном* (98, 99).

Однако практическое применение хронобиологических знаний в медицине и биологии находится в настоящее время лишь на начальном этапе развития.

Спектр биологических ритмов

Периодичность биоритмов

Если расположить известные нам биологические ритмы по их **периодичности**, мы получим целый спектр, простирающийся от долей секунды до десятилетий (1, табл. 1). При этом с увеличением периодичности возрастает комплексность и объем ритмических изменений. Коротковолновые ритмы затрагивают отдельные клетки (например, ритм нерв-

Табл. 1.

Спектр периодичности биологических ритмов и их функциональное значение (Hildebrandt, 1981)

Периодичность (log)	Описание периодичности		Функциональное значение
1 год	Инфрааннуальные (многолетние) ритмы		Эволюция Колебания популяции Рост – инволюция Репродукция (плодородие – бесплодие)
1 месяц	Цирканнуальные (однолетние) ритмы	Длинно-волновые ритмы	
	Циркалунарные (месячные) ритмы		
	Циркасептанные (недельные) ритмы		Регенерация – излечение Ассимиляция – диссимиляция Сон/бодрствование
1 день	Циркадные (суточные) ритмы		Депонирование – выведение Активация – дезактивация Повышение тонуса – снижение тонуса гладких мышц
	Циркатидальные (приливные) ритмы	Средне-волновые ритмы	Кровообращение, перистальтика Дыхание (вдох – выдох) Моторика
	Ультрадианные (многочасовые) ритмы		Сердцебиение (систола – диастола)
1 час	Циркаоранные (часовые) ритмы		Мозговая деятельность (ЭЭГ) Реснитчатый эпителий
1 минута	Минутные ритмы (10-секундные ритмы)		Нервная деятельность (возбуждение – отдых)
1 секунда	Секундные ритмы	Коротко-волновые ритмы	(деполяризация – реполяризация клеточной мембраны)
0,001 сек			

ной деятельности) и ткани (например, ЭЭГ, колебания реснитчатого эпителия и пр.). В средневолновом диапазоне мы имеем дело с целыми органами (например, сердцем) и системами (кровообращения, гладкой мускулатурой). Лишь в длинноволновом диапазоне наблюдается воздействие на весь организм (ритм сна/бодрствования). Более длительный диапазон затрагивает весь организм (менструальный ритм у женщин) или целую популяцию (лемминги, ритм революций в истории, 59).

Постоянная частота и их модуляция

В длинно– и средневолновом диапазоне ритмы можно обозначать по их периодичности (суточные, месячные, годовые), если они являются постоянными и поддерживаются синхронизированным действием («триггерами») или не выходят из определенного диапазона.

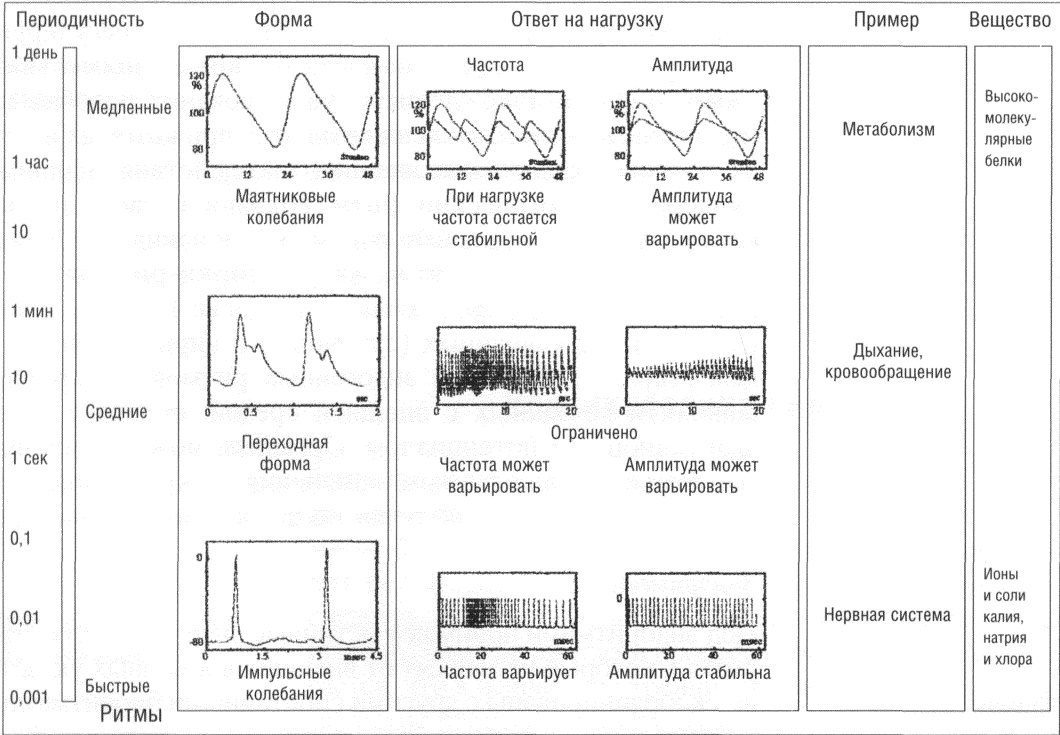
В коротковолновом диапазоне ритмические функции подвержены выраженной частотной модуляции, поэтому их обозначают по выполняемым им функциям (дыхательный, сердечный ритм, ритмика нервной деятельности).

Формальные различия между различными биоритмами

В длинноволновом диапазоне ритмические процессы протекают между двумя противоположными полюсами функций, напоминая колебания маятника. В коротковолновом диапазоне на первый план выходят импульсные (релаксационные) колебания (👁 3). Маятниковые колебания на графике показывают стабильную синусоиду и имеют единственную частоту. В импульсных колебаниях присутствуют высокочастотные компоненты и внезапные изменения графика.

Маятниковые колебания и импульсные колебания

3. Характеристика ультрадианных ритмов с точки зрения формальных и частотных критериев:
- Медленные ритмы преимущественно встречаются в области метаболизма. Их график выглядит как синусоида (маятниковые колебания) и даже под действием внешних факторов сохраняет свою частоту, хотя в некоторых случаях амплитуда может варьировать. Высокомолекулярные соединения (белки) участвуют в этих колебательных циклах.
 - Быстрые ритмы обнаруживаются в нервной системе, они представляют собой импульсные колебания. Однако при нагрузке их частота может варьировать (например, согласно закону Вебера-Фечнера), хотя амплитуда остается неизменной. Низкомолекулярные вещества и ионы (натрия, хлора, калия) участвуют в подобных колебаниях.
 - Средние ритмы присутствуют в кровообращении и дыхании. Формальные характеристики и поведение при нагрузке может соответствовать как длинноволновым, так и коротковолновым ритмам.



Связь биологических ритмов с окружающей средой

Биологические ритмы организма находятся в разнообразных отношениях с ритмическими периодическими процессами мира геофизики. С этой точки зрения можно разделить все биоритмы следующим образом:

Экзоритмы

Речь в данном случае идет о ритмических колебаниях биологических функций вследствие пассивного управления фазами за счет геофизических процессов, например, изменения условий освещенности при вращении Земли, других ритмов окружающей среды (лунных или солнечных влияний). В этом случае отмечается полная зависимость биологических систем от внешних факторов. Отсутствие автономии соответствует низкой ступени биологической временной организации. Рост автономии (временной эмансипации) с точки зрения хронобиологии представляет собой шаг вперед в эволюционном развитии.

Экзо-эндоритмы

Данный тип ритмов продуцируется самим организмом, но эти ритмы синхронизированы с периодами (частотами) окружающего мира и могут находиться по отношению к ним в определенных фазовых отношениях. Подобные регулирующие факторы внешней среды называются **временными указателями** (12). Подтверждением существования подобных ритмов являются многочисленные опыты, при которых в условиях полного исключения внешнего воздействия (например, в бункере) биологический ритм сохраняет свою периодичность, пусть и с незначительными отклонениями. Существующие ритмы также носят название **«цирка-ритмов»**. Это характерно для цирканнуальных (годовых), циркалунарных (лунных), циркадианных (суточных) и циркатидальных ритмов (табл. 1). Развитие эндогенных ритмов, синхронизированных и связанных с внешней средой, обладает большим адаптационным потенциалом. Организм может вовремя подготовиться к ожидаемым изменениям окружающей среды (адаптивные ритмы), получая таким образом автономию.

Эндоритмы

Под эндоритмами понимают истинные эндогенные спонтанные ритмы, которые не зависят от внешних временных указателей, но скоординированы с другими спонтанными биоритмами в организме и могут быть связаны с ними по частоте или фазе. В средневолновом диапазоне спектра можно выделить множество нормированных частот, взаимосвязь которых может быть описана при помощи простых чисел. В коротковолновом диапазоне подобные связи между ритмами слабее, так как их частота в большей степени модулируется

Зависимость
или автономия
биологической
системы

«Цирка»-ритмы

Независимые
спонтанные ритмы

внешними и внутренними функциями, а в ультракоротковолновом диапазоне эндогенные ритмы могут быть независимыми друг от друга. В условиях покоя средне- и коротковолновые ритмы могут быть тесно скоординированы, а при выраженной нагрузке наблюдается преимущественно частотная модуляция. Исследования этих диапазонов особенно показаны для определения состояния и для функциональной диагностики (5).

Филогенетическое упорядочение биоритмов

Растения, животные и человек в своей ритмической организации характеризуются достаточно широким спектром ритмических функций. Но они различаются выраженностью различных спектров (табл. 1), которые характеризуют их связь и зависимость от окружающей среды.

У **растений** можно отметить превалирование длинноволновых ритмов со слабой выраженностью коротковолновых эндоритмов и соответственно слабым развитием автономных характеристик.

У **животных** с более высоким развитием выражен уже весь спектр биоритмов с развитой автономией.

В связи с нарастающей оторванностью **человека** от условий окружающей среды и ее ритмов (временная эмансипация) у нас наблюдаются сильно выраженные эндогенные ритмы с одновременным ослаблением действия временных указателей на ритмы длинноволнового диапазона.

Таким образом, с учетом временных структур можно проследить филогенетическое и эволюционное развитие как процесс нарастающей автономии организмов (88, 101, 178).

Возникновение биоритмов

Формирование и поддержание эндогенных ритмов пока еще не до конца объяснено. При этом условия в частотных диапазонах могут быть самыми различными. Известно, что циркадианные ритмы обусловлены генетически и могут передаваться по наследству. Все разработанные модели основаны на колебательных круговых процессах и процессах обратной связи. Предполагается, что в основе «внутренних часов» лежат циклические химические процессы и клеточные циклы (270, 277, 279). Современные хронобиологические модели используют концепции самоорганизации и синергии для понимания биоритмов (86, 343).

Длинноволновые ритмы управляются преимущественно гормональными факторами длительного действия, в то время как

Временная
эмансипация

Процессы обратн
и самоорганизац

звязи

коротковолновые ритмы управляются нервными структурами. Нервные структуры могут быть связаны с ритмическими мембранными процессами. Важной характеристикой эндогенных ритмов, адаптирующихся к окружающей среде, является зависимость их периодичности от температуры. Подобная температурная компенсация доказана, например, для эндогенного минутного ритма гладких мышечных клеток (76).

Ритмические реакции (реактивные периоды)

Реакция на раздражение

Наряду с постоянно протекающими эндогенными спонтанными ритмами в организме могут возникать и периодические процессы, являющиеся реакцией на раздражения. Они могут наблюдаться во всех частотных диапазонах. Так как они вызываются непосредственно раздражением, их фазовые характеристики определяются этим раздражением.

Периодичность ритмических реакций не идентична спонтанным ритмам. Обычно она расположена в спектре между нормальными спонтанными ритмами, но отличается от них на порядок, исчисляемый целыми числами (👁 92). Подобные **реактивные периоды** обычно затухают самостоятельно.

Реакции организма обычно протекают периодически. Объем и функциональное значение периодических реакций (например, спонтанных ритмов) нарастает с увеличением периодичности. При необычных нагрузках функциональные циклы могут запускаться для компенсации, а их периодическая функция отключается при достижении равновесия. А спонтанные ритмы являются оптимальным выбором из широкого спектра потенциальных временных структур (138).

Хронобиологические особенности

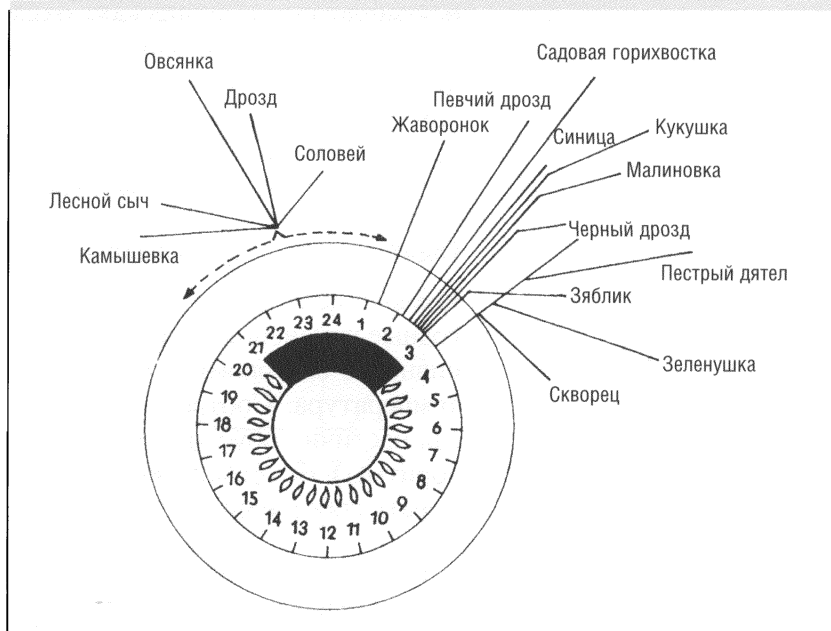
Экзогенное управление жизненными процессами (экзоритмы)

Ритмические жизненные процессы, которые вызываются колебаниями геофизических факторов, как было сказано выше, проявляются преимущественно в длинноволновом диапазоне.

В качестве наиболее впечатляющего примера можно привести растения, направляющие свои листья по направлению к солнцу, например, подсолнухи, цветок которых всегда развернут к солнцу. Начало и окончание пения различных видов птиц определяется яркостью светового потока (👁 4). Сюда же можно отнести и популяционные ритмы растений, животных и человека (229), связанные с интенсивностью солнечного излучения и $11^{1/8}$ -летними циклами солнечных пятен.

Популяционные ритмы

4. Схема «птичьих часов» (Bodensen, 1965; Mletzko, 1985)



Особенно важной является экзогенная регуляция биологических процессов меняющимися в течение года продолжительностью и интенсивностью светового дня (фотопериодичность). Примером может служить образование цветков и скорость роста растений при преодолении определенной границы продолжительности светового дня и темного времени суток. Таким же образом режим освещения напрямую вызывает колебания репродуктивной активности животных. В эксперименте цикады за счет интенсивного освещения в течение круглого года откладывали зрелые яйца. Необходимое для подобного контроля измерение времени у растений и животных осуществляется на основании суточного ритма.

В регионах с сухим климатом редкие дождливые сезоны являются временным указателем для периода роста растений. Также прямую экзогенную регуляцию жизненных процессов для холоднокровных животных могут осуществлять внешние температурные циклы.

Синхронизированные за счет временных указателей ритмы (экзо-эндоритмы)

Колебания геофизических условий, связанные со сменой дня/ночи, времен года и – для многих организмов – фаз луны, являются важными факторами временной организации жизненных процессов. Для них имеющаяся фазовая адаптация путем синхронизации периодическими факторами внешней среды (временными указателями) считается важным преиму-

ществом. Так как в случае длинноволновых ритмов речь идет о комплексных процессах, охватывающих множество единичных функций и запускающих их в одно и то же время, действие временных указателей гарантирует внутреннюю синхронизацию различных функций. Длинноволновые синхронизированные ритмы можно обнаружить в больших количествах у растений, животных и человека.

Годовые ритмы (цирканнуальные ритмы)

Изменение солнцестояния вызывает широкомасштабные ежегодные изменения геофизических параметров: меняется интенсивность светового и ультрафиолетового излучения, а также температура. Соответствующие годовые биологические ритмы частично обусловлены этими внешними колебаниями (экзоритмы). Без сомнения, организм также в состоянии продуцировать собственные годовые ритмы и поддерживать их.

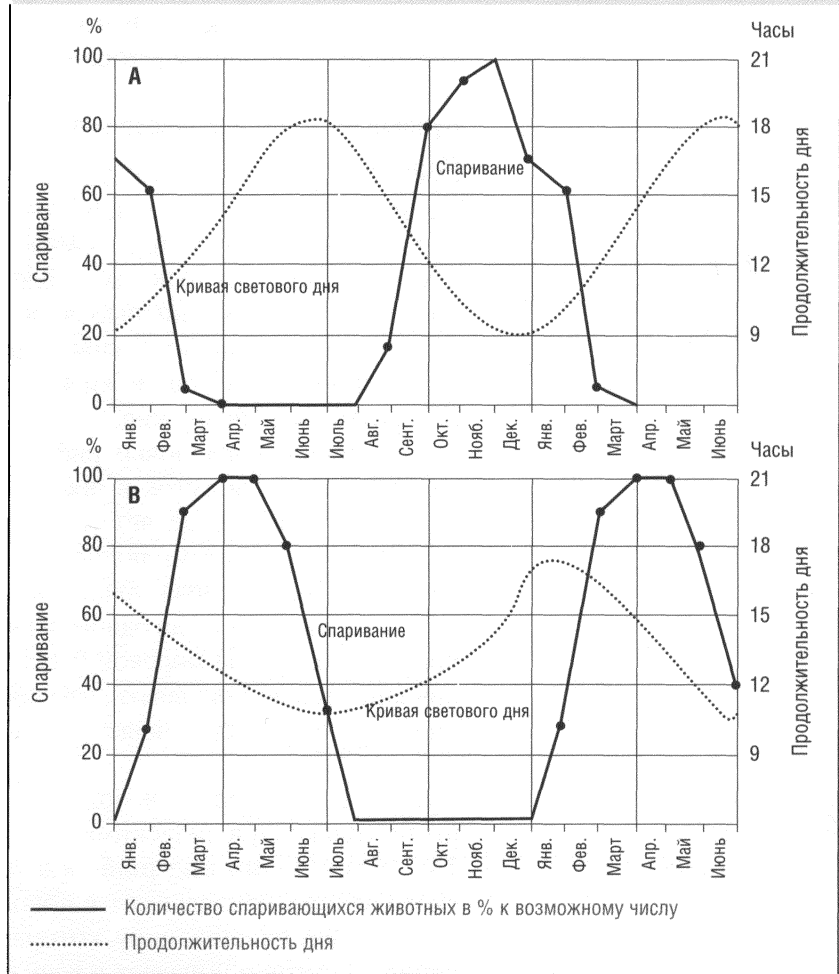
Биологические годовые ритмы имеют решающее значение для **растительного мира**. Это, в первую очередь, распространяется на периоды вегетации в зонах умеренного и полярного климата. Растения и их части при постоянных условиях окружающей среды придерживаются высокой точности в следовании за фазами годового ритма. Опыты с изменением температуры и влажности для семян показали, что активность их ферментов точно и стабильно следует годовому ритму. Цирканнуальные ритмы управляют фотопериодической реакционной готовностью растений, она также контролируется суточной фотопериодичностью.

В **животном мире** зимняя спячка, перелет птиц, вскармливание детей и диапауза, как и смена формы у насекомых – самые распространенные формы годовых ритмов. В северном и южном полушарии они протекают со сдвигом в полгода (🕒 5) и исчезают в экваториальной области. Исследования на животных с многолетней изоляцией от действия окружающей среды показали, что организмы животных обладают годовой ритмикой, которая при постоянных условиях может принимать различную периодичность и в норме синхронизирована с годовыми ритмами системой временных указателей (85, 250). В качестве такого указателя в животном мире выступает преимущественно продолжительность светового дня. При этом свет действует не только на сетчатку глаз, но может оказывать эффект непосредственно сквозь кости черепа на шишковидную железу, например у рептилий. За счет этого запускаются гормональные процессы (в частности, высвобождение мелатонина). Перелеты птиц, рост половых желез, отложение жира и спячка также руководствуются эндогенными цирканнуальными ритмами и регулируются продолжительностью дня и температурой. При этом переключения в годовых ритмах отражаются не только на определенных функциях, но и на всем организме.

Периоды
вегетации

Периодика
продолжительности
светового дня

1. Половая активность у овец в зависимости от продолжительности суток, А = на 52° северной широты, на 33° южной широты (Hafez, 1951; Mletzko, 1985)



Сходные результаты были получены и при многочисленных исследованиях **человека**. Были зафиксированы изменения в содержании гормонов, метаболизме, температурной регуляции, кровообращении, кроветворении, сенсомоторике и пр. По аналогии с зимней спячкой годовая перестройка организма соответствует переключению с эрготропной вегетативной функции в первой половине года на нарастающую трофотропную функцию во второй половине года. Экстремальные фазы отмечаются в феврале и августе. Таким образом, «биологический год» не совпадает ни с календарным, ни с солнечным, а смещен относительно них по фазе.

Комплексное переключение организма по годовому ритму совпадают с изменениями работоспособности, реакционной способности, адаптационных возможностей, склонности к заболеваниям и иммунитета, которые имеют практическое значение для хрономедицины (см. главу 3). Хорошо известен феномен весеннего истощения. Менструальный ритм (247) и суточные ритмы также несколько меняют свои фазы в течение года (188).

Соотношение зима – весна

В качестве временных указателей для человека предположительно действуют продолжительность и интенсивность светового дня, а также фотохимическое раздражение весны (особенно ультрафиолетовое излучение, 284).

Лунные ритмы (циркалунарные и циркатидальные ритмы)

Средняя периодичность в 29,53 суток характерна для ритма вращения Луны вокруг Земли, и этот период совпадает с многочисленными геофизическими изменениями. Такие изменения, как изменение яркости по ночам, давление воздуха, температура, направление ветра, магнитные поля Земли являются временными указателями для циркалунарных ритмов. Наиболее впечатляющие примеры ориентации жизненных процессов на циркалунарные ритмы мы обнаруживаем у морских организмов. Например, обитающий на коралловых рифах **морской червь Палоло** в определенное время суток в последнюю декаду лунного цикла в октябре и ноябре отделяет свою подвижную заднюю часть, наполненную продуктами половой системы, в воду для продолжения рода. Высочайшая точность синхронизации по лунному ритму характерна и для одного из вида насекомых, которые синхронно выходят на морской берег для спаривания и откладывания яиц (нужно учитывать, что продолжительность жизни самки в этом случае составляет не более 20 минут).

Синодические и сизигические лунные ритмы

Лунные циклы периодов оплодотворения и рождаемости бывают не только синодическими, но и сизигическими с периодом в 14,7 суток. **Один вид рыб**, живущих на берегу Калифорнийского залива, откладывает в новолуние и полнолуние (во время прилива) на пляж икру, которая развивается на берегу в течение 14 суток и попадает в воду со следующим большим приливом. Для некоторых эндогенных циркалунарных ритмов в лабораторных условиях была установлена синхронизация с лунным светом (даже с искусственным, 54, 103, 229).

Лунный свет обуславливает различия в ночной освещенности, что способствует изменению активности животных, ведущих ночной или вечерний образ жизни. Даже если в условиях лаборатории исключить действие лунного света, циркалунарные процессы сохраняют свою периодичность. Она может быть обусловлена синхронизацией с другими связанными с лунным циклом факторами, например, с колебаниями магнитного поля Земли. Сюда же нужно отнести колебания чувствительности глаза к уровню и спектру освещенности. У рыбок гуппи наибольшая чувствительность к свету смещается от фиолетового спектра в полнолуние в желтый спектр в новолуние (200). У людей также наблюдаются сходные изменения в чувствительности зрения, причем она смещается в том же цветовом диапазоне (51, 193). Кроме того, отмечаются колебания в суточном объеме мочи у человека, которые совпадают с лунным циклом (229). В по-

следнее время было также выявлено, что имеются связанные с лунным ритмом колебания склонности к инфекциям (220).

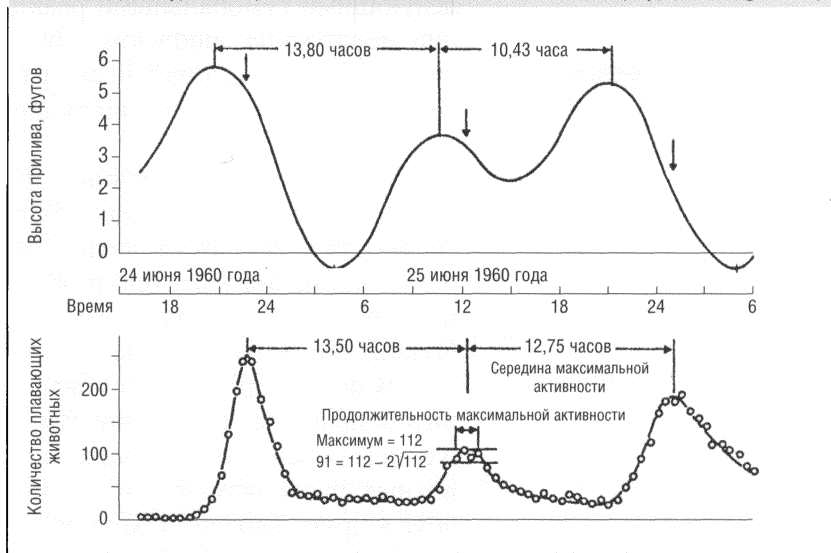
В то время как причины упомянутых выше феноменов и их связь с окружающей средой еще не выявлены, можно точно сказать, что менструальный цикл женщин в цивилизованных странах имеет эндогенный характер и, хотя и совпадает по продолжительности с лунным циклом, но (более) не синхронизирован с ним. А у обезьян, живущих в области экватора, цикл овуляции синхронизирован с лунными фазами. Последние исследования по стимулированию периода овуляции у женщин за счет естественного освещения пока не дают почвы для окончательных заключений (199). По особенностям учета цикла в терапии см. следующую главу.

Рост растений согласно новейшим исследованиям сильнее всего связан с сидерическим лунным циклом (27,3 суток), что можно показать по колебаниям урожайности бобовых, картофеля и редиса (306).

За счет вращения Земли и гравитации Луны вызываются периодические изменения в атмосфере и уровне моря с периодом в 24,8 часов (лундианные ритмы) и 12,4 часа (тидальные или приливные ритмы). У многочисленных обитателей зоны прилива, а также многих наземных животных подтверждено наличие эндогенных ритмов, сохраняющихся и в отсутствии временных указателей в условиях лаборатории и в норме синхронизированных с приливными ритмами и лунным светом. Кроме того, у таких организмов также имеется и циркадианная ритмика, которая может выступать на первый план (например, у крабов в отсутствии выраженного сезона приливов/отливов).

Лунные ритмы моря

6. Приливные ритмы и активность раков *Synchelium* в лабораторных условиях (внизу). Для сравнения, поведение в биотопе (вверху) (Bunning, 1977)



Циркадианные и циркатидальные ритмы могут накладываться друг на друга. Примечательно, что морские организмы со свободными ритмами циркатидальной активности в лабораторных условиях также демонстрируют лунную ритмическую модуляцию (6). В качестве временных указателей циркатидальных ритмов выступают высота уровня моря, давление воды, освещенность и движение водных слоев.

Дневные ритмы (циркадианные ритмы)

К смене дня и ночи все организмы адаптировались за счет формирования эндогенных циркадианных ритмов, которые действуют практически на все функции. Суточные колебания биохимических процессов затрагивают каждую клетку организма и связанные с ними структурные изменения, например структуры митохондрий, накопления энергии и продукцию секрета. У растений это проявляется сменой ассимиляции и диссимиляции, положением листьев, цветков и их раскрытием, которые подчиняются циркадианной организации (7). У животных мы наблюдаем смену фаз активности и покоя, режим питания, половой активности и социального поведения. Суточные переключения характерны для метаболизма, получения энергии, дыхания и кровообращения, нервной и гормональной регуляции. Это относится и к человеку, хотя его поведение и не всегда связано с фазами суток («звезды не принуждают, но повышают склонность»).

Временной указатель освещенность

Цикл освещенности является доминирующим временным указателем для растений и животных, но также в этой роли могут выступать изменения температуры, влажности, питания, звуки и колебания электромагнитных полей. Освещенность является доминирующим указателем и для человека. Световой поток действует на сетчатку, а через нее – на нейросекреторный центр (Nucleus suprachiasmaticus в межуточном мозге) с последующими гуморальными реакциями и подавлением продукции мелатонина эпифизом (269). Но и раздражители другого качества могут синхронизировать циркадианную систему, в том числе и социальные временные указатели.

Социальные временные указатели

При исключении временных факторов в условиях полной изоляции суточные ритмы сохраняются, хотя их продолжительность может отклоняться от 24 часов (7, 8). При этом отклонения у растений обычно больше, чем у животных и людей. Собственная частота при постоянных условиях свободной системы систематически подвергается воздействию окружающей среды. Она повышается у дневных животных с интенсивностью освещенности, у ночных животных – со снижением освещенности, даже если у этих двух категорий животных часы активности и отдыха сдвинуты по отношению друг к другу (правило Ашоффа, 12).

Вечерние
и утренние типы

При изменениях ритмов освещенности в специально созданных условиях эндогенная ритмика начинает адаптироваться к ним, при этом для растений это выражено в большей степени, чем для животных и людей. Но это переключение на новые временные указатели начинается только спустя несколько дней или даже недель (■ 9), растения переходят на новый ритм быстрее животных и людей, у которых подобная адаптация (например, после перелета в другие часовые пояса) может продолжаться 1–3 недели (78). Индивидуальные различия в фазах между временными указателями и эндогенными ритмами являются следствием частоты, интенсивности указателей и амплитуды эндогенной осцилляции, а также чувствительности организма, связанной с качественными характеристиками циркадианной фазой импульса (123). Это подразумевает дифференциацию людей на утренние и вечерние типы (■ 10, 237).

Внутренняя
десинхронизация

Даже у низших организмов эндогенные циркадианные процессы нельзя свести к одним «внутренним часам». На это указывают сохраняющиеся суточные ритмические проявления отделенных частей растений и даже отдельных клеток (278, 279, 293, 294). У животных и у людей при нарушении периодичности или исключении внешних временных факторов может наблюдаться десинхронизация различных частей и их функций, которые нарастают с возрастом человека (342).

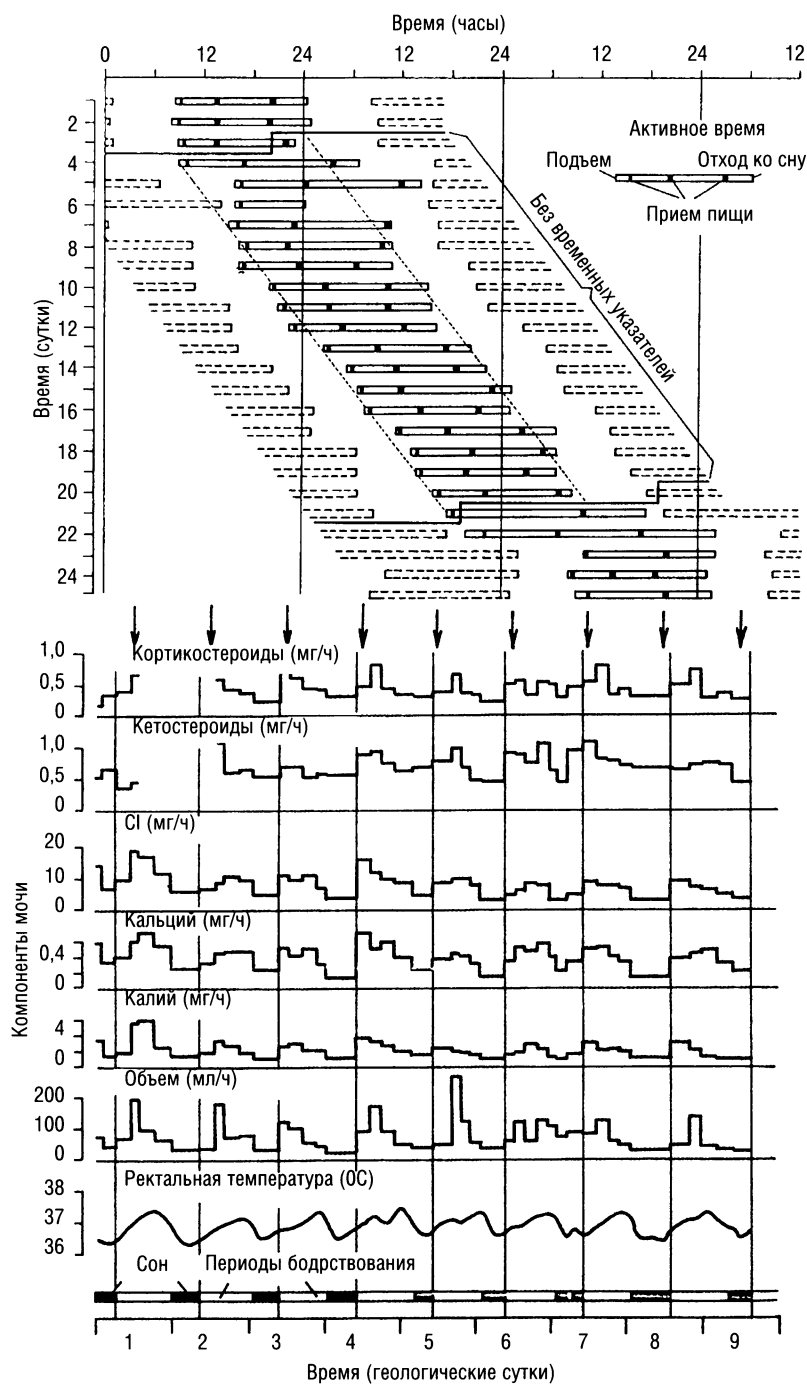
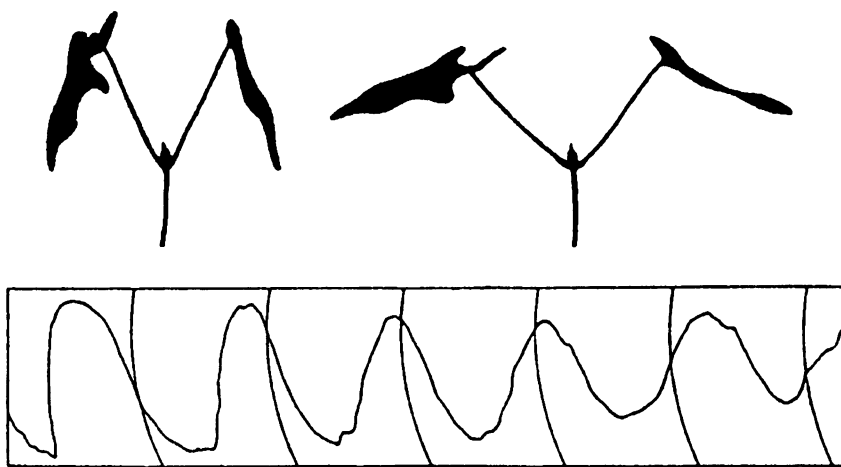
Исследования на растениях и животных с различными циркадианными периодами доказали, что имеется генетическая фиксация и наследование продолжительности циркадианного периода. У эмбриона птицы уже на самых ранних этапах развития отмечается циркадианный ритм метаболизма. Такая же ритмика обнаруживается и у только что родившегося человека, однако в течение первых недель жизни доминируют ультрадианные и инфрадианные (обычно циркасептанные) периоды (61, 87, 94, 96, 295).

Пронизывающие весь организм циркадианные переключения совпадают с изменениями физической и психической работоспособности, устойчивости, восприимчивости к раздражениям и реакционной способности. Это также относится к чувствительности к временным указателям, время действия которых в естественных условиях связано с максимумом чувствительности. Циркадные ритмы можно использовать на практике, проводя определенные мероприятия, точно выбирая время активации или снижения определенных функций (89). В первую очередь, это относится к терапии пациентов (см. также главу хронотерапия).

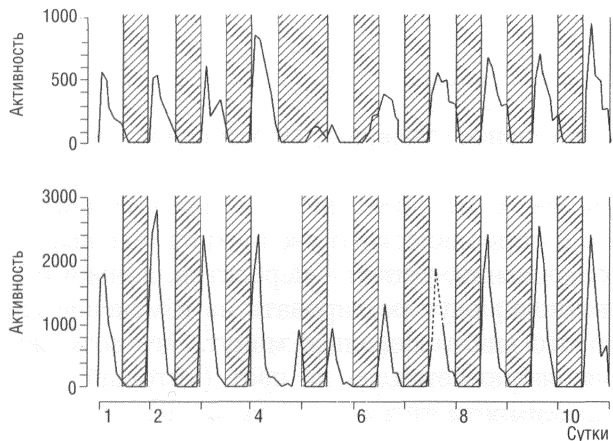
Биохронометрия

Циркадианные ритмы могут служить основой измерения биологического времени (биохронометрии), особенно для измерения продолжительности суток. Для многих растений

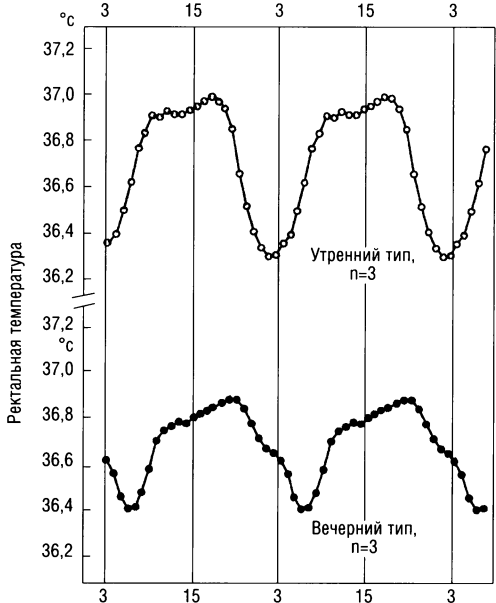
7. Вверху: бобы (*Phaseolus coccineus*) ночью (слева) и днем (справа). Внизу: типичные движения листьев в соответствии со временем суток у бобов при слабом длительном излучении. В течение 6 суток происходит смещение фазы на 17 часов. Таким образом, периодичность переключается на 27 часов (Bunning, 1977)



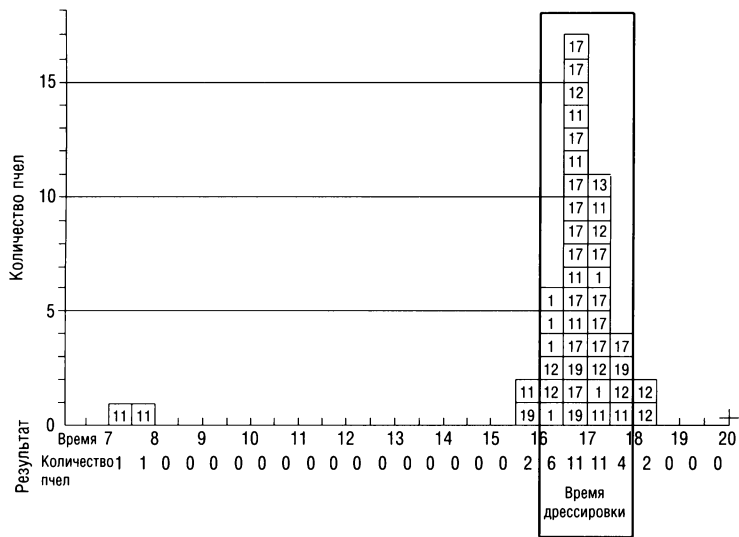
8. Вверху: циркадианные свободные ритмы активности пробанда в условиях полной изоляции от временных указателей в бункере. Пробанд отдал часы вечером 7 августа. Внизу: циркадианные ритмы различных функций тела в отсутствии временных указателей. Стрелки в верхней части указывают на 12 часов, вертикальные линии – на границы субъективно воспринимаемых суток (Aschoff, Wever, 1962)



9. Периодичность активности очковой совы при искусственной смене освещения до и после перемены внешних временных указателей на 12 часов за счет удвоения темного времени суток (вверху) и светлого времени суток (внизу) (Aschoff, 1965)

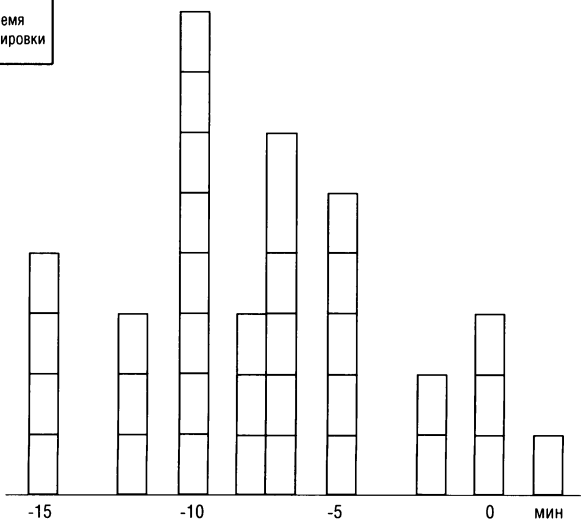


10. Среднесуточные изменения температуры тела трех пробандов утреннего и вечернего типа в одинаковых условиях в климатической камере с регулярной подачей пищи (Hildebrandt, 1977)



11. Результаты временной дрессировки пчел. После предшествующего регулярного кормления пронумерованных пчел ежедневно в 16–18 часов в день наблюдения пчелы прилетали к пустой кормушке в период между 6 и 20 часами; сами пчелы были пронумерованы (Bunning, 1977)

12. Точность времени пробуждения пробандов к назначенному сроку. На графике представлено, как часто пробанды (каждый случай – один прямоугольник) просыпались к назначенному времени. 0=точное время, отрицательные значения=слишком раннее пробуждение (Clauser, 1954)



осеменение, вегетативное развитие, образование цветков и географическое распространение связаны с продолжительностью дня. У животных это проявляется в виде связанного с годовыми ритмами периодического увеличения половых желез и частоты спаривания, у птиц – перелетов, линьки и пр. Растения и животные могут реагировать на изменение длительности светового дня в несколько минут. Это возможно, так как реакция наблюдается не на свет (который может варьировать в зависимости от погодных условий), а на интенсивность сумерек, которая обычно находится в интервале от 1 до 10 люкс. Рецепторы для подобных фотопериодических эффектов не совпадают с рецепторами временной синхронизации; даже максимумы спектрального действия для обоих типов могут различаться. Применение искусственного освещения в определенные фазы суточного ритма может вызывать длительный эффект; это используется для разведения животных и растений, для регуляции времени цветения и пр.

Также циркадианные ритмы многочисленных организмов служат для временной организации «внутренних часов», для временной компенсации при пространственной ориентации. Точное определение времени играет важную роль при поиске жертвы или полового партнера. У пчел точность определения времени настолько велика, что они ошибаются не более чем на 20 минут по отношению ко времени, на которое пчелы были надрессированы (👁 11). Известна также способность человека просыпаться к назначенному сроку без внешних временных указателей («головные часы», 36, 👁 12).

«Головные часы»

Действие суточных ритмов на ориентацию в пространстве впервые было открыто у пчел, которые при поиске пищи рассчитывают дорогу назад по ориентации на угол стояния солнца, эту информацию они могут передавать другим пчелам в виде фигур пилотажа (68, 69).

При ориентации птиц по солнцу и звездам также учитываются циркадианные ритмы, что подтверждено исследованиями. Подобный компас с временной компенсацией можно в эксперименте рассинхронизировать с внутренними часами; подобные опыты проводились также с млекопитающими, рыбами, черепахами и лягушками. Есть животные, которые могут ориентироваться по Луне и за счет этого располагают временной компенсацией.

Автономные средне- и коротковолновые ритмы (эндоритмы)

Координация фаз и частот средневолновых ритмов

У растений практически нет автономных ритмов в средневолновом диапазоне спектра (исключения – движение листьев *Desmodium gyras*, пульсация роста). У животных и челове-

ка этот диапазон развит гораздо сильнее. В отличие от растений, ориентированных на внешние временные указатели, эти ритмы охватывают функциональные системы и органы, которые тесно связаны с гармоническими колебаниями и построены в определенном порядке. Подобная координация обусловлена рефлекторной обратной связью или «магнитным эффектом» (167) между ритмогенными центрами в центральной нервной системе. Они могут быть основаны на закрепленных механизмах.

Ритмы латеральности носового дыхания

По своей периодичности все многочасовые ультрадианные периоды, которые у людей и животных отвечают за все функции и находящиеся в определенном соотношении с 24-часовым ритмом, относятся к рассматриваемому диапазону. Сюда же нужно отнести ритмы латерализации носового дыхания у человека и животных (176, 296, 315, 339), которые основаны на переключении асимметрии кровообращения слизистых оболочек. Четырехчасовой ритм потребности в пищи у новорожденного имеет реактивный характер, как и периоды колебания глубины сна (75–120 минут), амплитуда которых постепенно ослабевает в течение суток.

Одноминутный ритм гладкомышечных органов

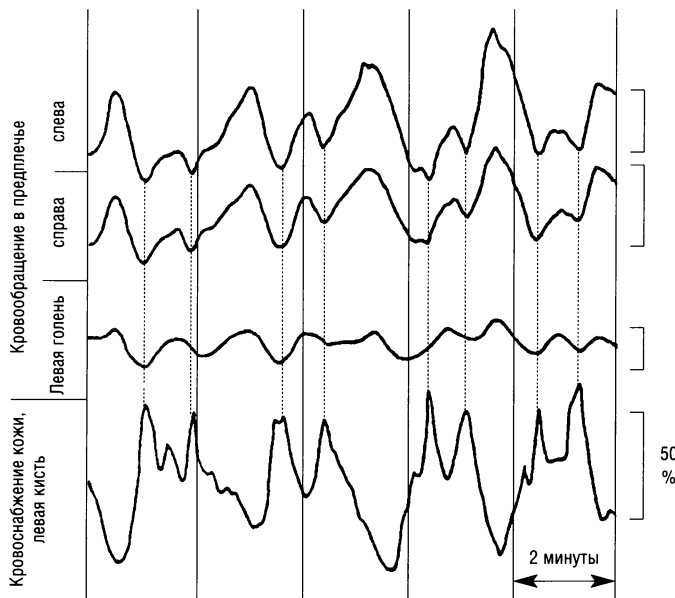
Проще всего проследить поведение ритмов в средневолновом диапазоне на примере ритмических функций системы гладких мышц, отвечающих за тонус и движение всех полых органов и скоординированных с тонусом кожи и слизистых оболочек. Общий ритм для всех этих органов имеет периодичность в 1 минуту, он управляется (по крайней мере, для кровеносных сосудов) центральной нервной системой (13). Кроме того, также имеются медленные колебания тонуса с периодом в 1 час. Все органы, образованные гладкой мускулатурой, вырабатывают и более быстрые ритмы, которые пропорциональны циклу в 1 минуту, но отличаются в зависимости от органов (76). Ритм перистальтики желудка находится в соотношении 3:1 к минутному ритму; ритм перистальтики двенадцатиперстной кишки находится в соотношении 4:1 к ритму перистальтики желудка. Таким образом, получается гармоничный спектр колебаний, коррелирующих между собой (301).

Частота пульса и дыхания

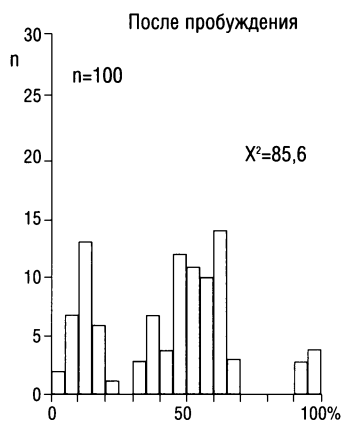
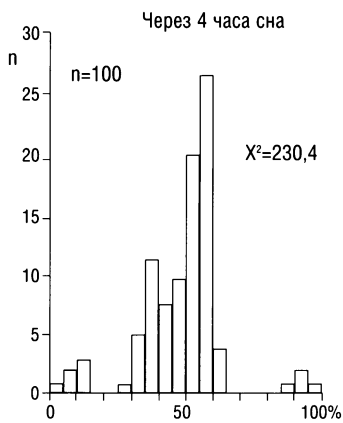
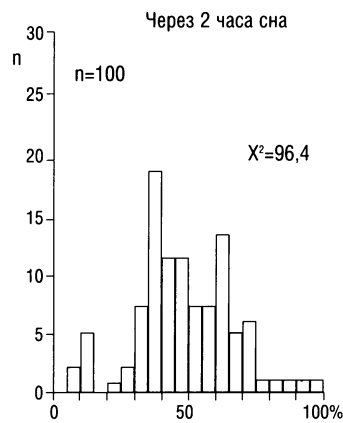
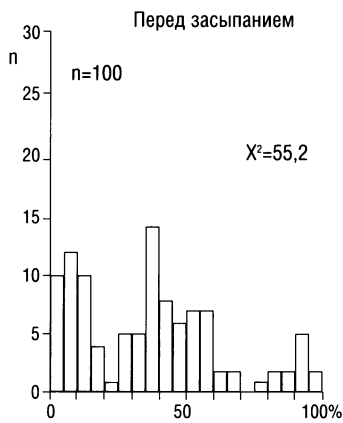
Соответствие частот мы обнаруживаем и для различных ритмических функций дыхания и кровообращения (119, 14). Наиболее известна координация ритма между сердечным ритмом и дыханием. Для здорового человека это соотношение составляет 4:1. Подобные соотношения обнаруживаются и у теплокровных животных; а у рыб ритм дыхания может быть более частым, чем сердцебиения (262).

Координация ритмических функций

Гармонизация ритмических функций интенсифицируется в состоянии покоя и особенно во сне, а при выраженном напряжении, наоборот, ослабевает. Функциональное значение ко-

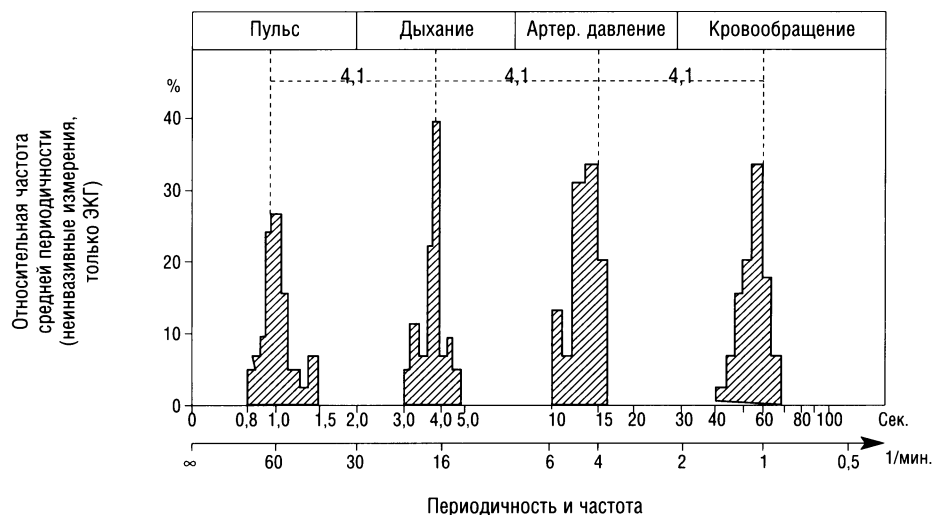


13. Спонтанные минутные ритмические колебания кровообращения у человека. Одинаковый характер в трех различных мышцах, отличается только кровоток в коже (Golenhofen, 1962)

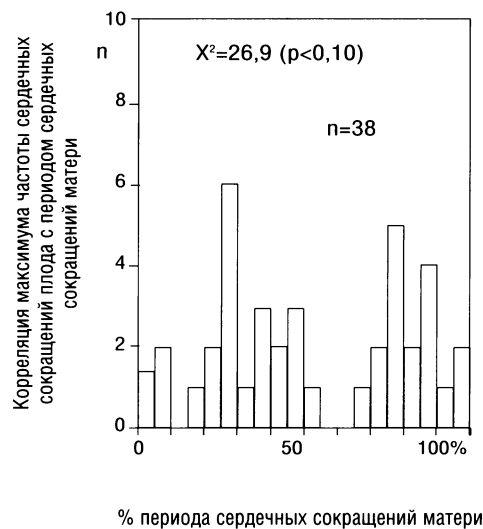
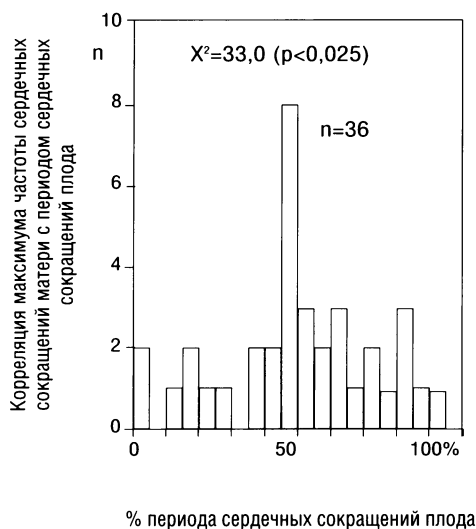


% корреляции с периодом сердечных сокращений

15. Нарастающая фазовая корреляция начала вдоха на середине периода сердечного сокращения, разделенная на 20 фаз (по 5%), после засыпания здорового пробанда (Storch, 1967)



14. Частотное распределение периодов сердечного ритма, ритма дыхания, артериального давления и минутный ритм (слева направо) из исследований спектрального анализа модуляции ЧСС на здоровых спящих пробах (Raschke, 1977)



16. Распределение корреляции максимума частоты сердечных сокращений матери с периодом сердечных сокращений плода (слева) и максимума частоты сердечных сокращений плода с периодом сердечных сокращений матери (справа). Подробные разъяснения даны в тексте (Hildebrandt&Klein, 1979)

ординации заключается в принципе нарастающей экономии. Это же относится к координации между вегетативными и моторными ритмами, например, между ритмами дыхания и походки. Для взаимосвязанных систем (дыхание-кровообращение, отделы пищеварительного тракта) координация частот имеет функциональное значение.

В той же мере сказанное относится и к возникновению определенных отношений между фазами (координации или обратной связи), например, для ритмов движения. В данном случае ритмы равной или отличающейся частоты могут координироваться друг с другом из соображений экономии. Моторика плавников рыб, передвижение млекопитающих, взаимодействие дыхания и сердечных сокращений (👁 15), различных отделов пищеварительного тракта, согласование сердечных сокращений с собственными колебаниями артерий – самые впечатляющие примеры фазовой координации у человека и животных. У человека также доказана координация ритма походки, мигания век и глотания с вегетативными ритмами (👁 87) и даже координация сердечных сокращений матери и плода (👁 16).

Абсолютная и относительная координация

Согласование фаз между различными частотами осуществляется по-разному (абсолютная и относительная координация, 167). Координация фаз оптимизируется в покое и во сне, что связано с нарастающей экономичностью функций. Многие ритмы вообще способны к координации только в условиях покоя (например, сердечный ритм), а при нагрузке на первый план выходит частотная модуляция.

Частотная модуляция коротковолновых ритмов

В диапазоне коротковолновых ритмов, которые характерны для отдельных органов, тканей, клеток и органелл и продуцируются автономно потенциалом мембран, преимущественное значение имеет принцип частотной модуляции, связанной с действием окружающей среды. Это относится к возбуждаемым структурам растений, животных и человека, информационным ритмам нервной системы, частота которых модулируется сигналом. В принципе, любая нервная клетка может стать ритмогенным центром с экзогенно модулируемой частотой. Но и в коротковолновом диапазоне спектра мы можем обнаружить явления внутренней координации и синхронизации, которые ведут к закреплению в качестве основного образца определенных частот (например, на ЭЭГ 10-Гц ритм альфа-волн; медленные волны в фазе глубокого сна, которые вызывают синхронизацию с большей амплитудой).

- **Экзоритмы** – это ритмические жизненные процессы, которые вызываются исключительно колебаниями геофизических факторов. Они проявляются преимущественно в длинноволновом диапазоне и соответствуют самой низкой ступени развития биологических организмов.
- **Эндо-экзоритмы** – это биоритмы, продуцируемые самим организмом, которые синхронизированы посредством внешних временных указателей.
- **Эндоритмы** – это эндогенные, не зависящие от внешних временных указателей спонтанные ритмы, которые можно рассматривать как рост автономии организма и его временной эмансипации.
- **Ритмические реакции или реактивные периоды** – это периодические процессы в организме, возникающие как реакции на раздражение. Они встречаются во всех частотных диапазонах спектра. Реактивные периоды постепенно затухают.
- В средневолновом диапазоне может возникать гармонизация ритмов (координация частот и фаз) и взаимная частотная модуляция, например, модуляция сердечных сокращений за счет дыхания (респираторная синусовая аритмия).

Биоритмы и медицина (хрономедицина)

Организм здорового человека согласован с космическими ритмами, но при возникновении заболеваний эта синхронизация нарушается. Изменение нормального целочисленного отношения между частотой сердечных сокращений и ритмом дыхания связано с возникновением вегетативных регуляторных расстройств и может привести к развитию инфаркта. Различные заболевания характеризуются собственными временными особенностями. Причиной этого могут быть временные циклы возбудителей; часто связанные с заболеваниями нарушения временных отношений характеризуются определенной периодичностью. Согласно последним исследованиям хронобиологии, физиологические нормы более нельзя считать статичными; они обладают собственными ритмическими колебаниями и должны оцениваться с точки зрения хронобиологии.

Биоритмы и заболевания (хронопатология)

В здоровом состоянии временная организация организма человека характеризуется фазовой синхронизацией в области длинноволновых ритмов; с другой стороны, она отличается упорядоченным действием автономных ритмов в средне- и коротковолновом диапазоне спектра (частотная и фазовая координация).

Частотная
и фазовая
координация

Внешние и внутренние нарушения синхронизации циркадиан-ных ритмов со смещением фаз и отклоняющаяся от 24-часового цикла периодичность наблюдаются при различных заболеваниях, например, при определенных формах депрессии (350). У пациентов онкологического профиля отмечаются отклонения частотных изменений температуры в пораженной области (298, 299, 300). При патологиях почек на частоту мочеиспусканий накладываются ультрадианные реактивные периоды, которые четче выражены с ростом тяжести патологии (215, 219). И даже бессонницу необходимо рассматривать как нарушение биологических суточных ритмов (213).

Нарушения частотной и фазовой координации автономных ритмов в средневолновом диапазоне характеризуются отклонениями нормальной реакционной готовности вегетативных функций и расстройствами регуляторной экономии. Например, изменение нормальных целочисленных отношений между частотой сердечных сокращений и ритмом дыхания (4:1) тесно связано с нарушениями вегетативной регуляции, часто возникающей после перенесенного инфаркта (105). В зависимости от направленности, они позволяют прогнозировать дальнейшие реакции. При психи-

ческих заболеваниях также были отмечены нарушения отношения ЧСС и дыхательного ритма (204, 244). Отклонения от нормального целочисленного отношения между сердечным ритмом и базовой колебательной частотой артерий (1:2) указывают на регуляторное нарушение кровообращения с повышенной нагрузкой на сердце (70).

Но заболевания не просто сопровождаются нарушениями биоритмов; часто они сами подвержены определенной ритмике. Например, все длинноволновые ритмы за счет колебания условий окружающей среды и изменения биологических характеристик модулируют склонность к болезням, заболеваемость, смертность, частоту травматизма и пр.

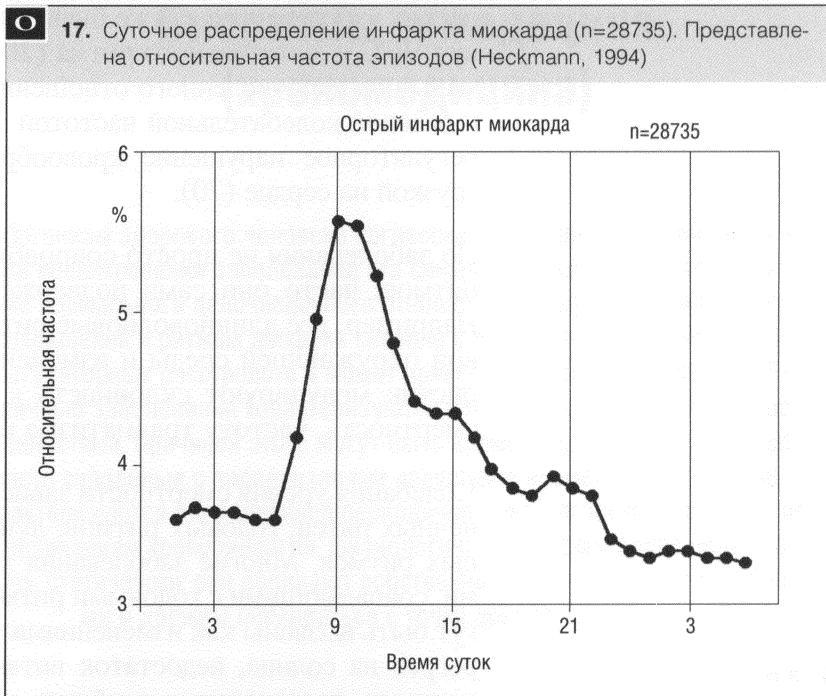
Колебания уровня смертности зависят от ритма активности солнечных пятен, годовых ритмов, лунарных ритмов и циркадианных ритмов. Многие заболевания характеризуются колебаниями, совпадающими с годовыми ритмами (сезонностью). Они могут быть вызваны как изменениями климатических условий (перегрев на солнце, недостаток витаминов, аллергия на пыльцу, развитие паразитарных возбудителей), так и колебаниями защитных сил организма (например, дифтерия, туберкулез). Но в развитии заболеваний определенную роль могут играть и псевдосезонные, социальные факторы, например, начало школьного года, который облегчает процесс передачи возбудителя инфекционного заболевания среди детей (284). Колебания частоты заболеваний по лунному (менструальному) циклу частично связаны с изменением защитных сил организма, но также могут быть признаком повышенной амплитуды вегетативных колебаний (предменструальный синдром).

Суточные переключения организма приводят к колебаниям в рождаемости и смертности, физической и психической работоспособности, выраженности заболеваний, субъективной симптоматике и пр. Например, для целого ряда патологий отмечены выраженные суточные колебания, например, для приступов астмы, отеков легких и инфаркта миокарда (17, 105). Биологические ритмы участвуют и в недельных колебаниях частоты травм и самоубийств, инфарктов миокарда (324). Лежащие в их основе циркасептанные периоды являются эндогенными реактивными периодами, которые синхронизированы и поддерживаются недельными ритмами. Но при сильной нагрузке, смене климата, операции циркасептанная ритмика может синхронизироваться не с внешними недельными ритмами, а с началом действия раздражения. Может развиваться существенно большая амплитуда, которая будет совпадать по периодичности с колебаниями реакционной способности, заболеваемости, активности иммунной системы и смертности (например, так называемые кризы акклиматизации, 139).

Многочисленные заболевания характеризуются собственной временной структурой, при которой развиваются особые фазо-

Сезонные
и псевдосезонные
заболевания

Циркасептанная
периодика

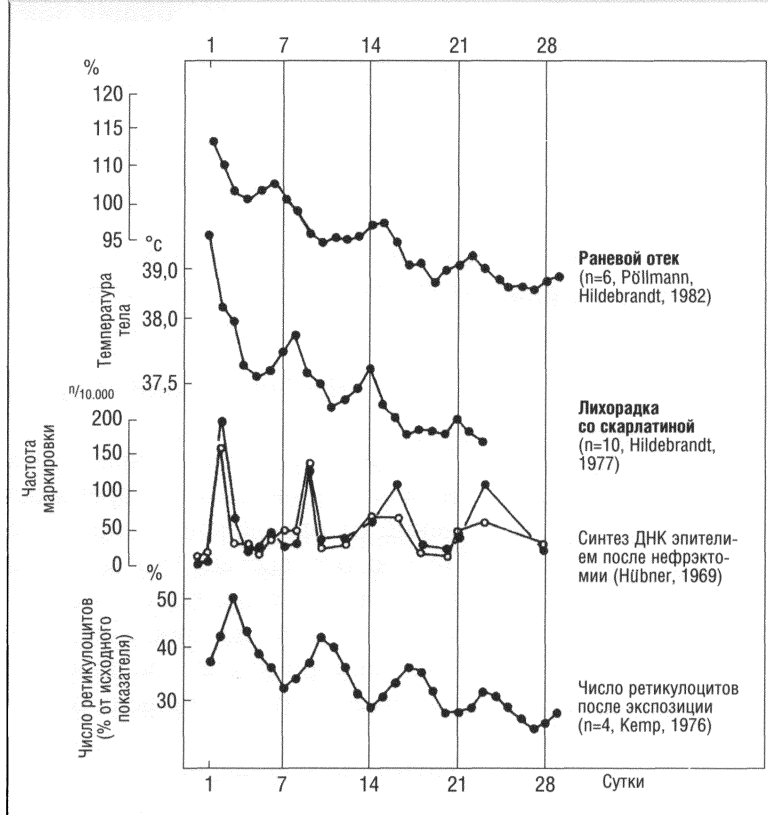


во-периодические формы течения и периодические приступы (течение инфекционных заболеваний, периодические воспаления брюшины, периодические воспалительные суставные приступы, различные психозы; 266, 271, 272). При этом немалую роль могут играть циклы развития возбудителей (например, малярии), хотя обычно заболевания являются проявлениями периодических изменений в реакционной способности организма по отношению к определенному патогенному фактору (далее – реактивная периодика). Подобные периоды обычно находятся в целочисленных отношениях к спонтанным ритмам, они нарастают с развитием расстройства и определяют характер саногенетических реакций организма (❶ 92). При этом отмечаются плавные переходы к физиологическим реакциям отдыха и адаптации.

**Реактивная
периодика**

Например, реакции с периодичностью в несколько минут представляют собой местные функциональные процессы отдыха; многочасовые реакции (ультрадианная периодика) представляет собой координируемые вегетативной системой компенсационные процессы (вегетативные переключения). Иммунологические защитные реакции, процессы заживления ран, функциональные адаптационные возможности, компенсаторные особенности после потери тканей и другие саногенетические реакции обычно обусловлены *циркасептанной реактивной периодикой* (❶ 18). За счет них инфекционные заболевания приобретают особый характер течения. Но и психозы могут иметь циркасептанную структуру. Кроме того, не стоит забывать и о возможности 14- и 21-суточных периодов.

18. Примеры периодических циркасеptанных реакций, подготовленные на основе литературных данных



Хронические заболевания и процессы адаптации, связанные с ростовыми реакциями, имеют более длинную периодику реактивного процесса (например, 6 недель, 3, 4 и 6 месяцев), при этом мы предполагаем наличие взаимосвязей с годовыми ритмами. Вероятно, к тому же классу реактивных периодов нужно отнести 10-дневные (циркадеканные) и 5-дневные (циркасемидеканные) периоды, которые были обнаружены в результате исследований (94, 95).

Указанные периодические реакции, как правило, наступают, когда саногенетические процессы активируются терапевтическими мерами, например, за счет курортного лечения, когда при хорошем терапевтическом эффекте можно увидеть циркасеptанную периодику (154).

С этой точки зрения нужно отметить, что типичные хронические заболевания цивилизованного человека (рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания) протекают без выраженной временной структуры. У них нет выраженного начала, отсутствует тенденция к самоизлечению, нет и временной динамики. Возникает вопрос, не является ли это последствием прогрессирующей временной эмансипации человека (133).

Циркадеканные и циркасемидеканные периоды

Заболевания без временной структуры

Практическое применение хрономедицины

Общие замечания

Эрготропия и трофотропия

В течение спонтанной смены ритмов между эрготропным напряжением и трофотропным отдыхом всех функций изменяются и внутренние основы для диагностики и терапии. Эти предпосылки обязательно нужно учитывать на практике.

Таким же образом можно предотвращать и противодействовать нарушениям этих спонтанных ритмов.

Проблемы хрономедицины в диагностике

Установление пораженных структурных и функциональных изменений в настоящее время основано на выявлении отклонений от определенных показателей статистической нормы. То обстоятельство, что все параметры представляют собой всего лишь моментальный срез их вовлеченности в различные ритмические процессы, несет за собой как теоретические, так и практические проблемы. Норму нельзя определить статически, она подчинена ритмическим колебаниям (88).

Практическая медицина до сих пор не учитывала эту особенность по простой причине: подавляющее большинство диагностических процедур проводится до обеда. Однако в настоящее время чаще стали проводить анализы крови и особенно гормонов в различное время суток, чтобы получить целостную картину состояния во временной динамике. Для обнаружения аритмии также проводится суточный мониторинг ЭКГ.

Диагностика, учитывающая хронобиологию

С учетом суточных ритмических колебаний можно ожидать, что нарастающая автоматизация методов исследования приведет к большему вовлечению хронобиологических критериев в диагностику (37, 102, 321). Необходимые для суточного мониторинга требуемых параметров расходы, благодаря использованию компьютерных технологий, невелики; поэтому учет хронобиологии длинноволновых биоритмов в диагностике – это дело ближайшего будущего. На основе контроля суточного ритма можно делать прогнозы (артериальное давление у новорожденных, 96). С учетом системного характера биологических временных структур все чаще в диагностике пытаются в качестве критериев учитывать частоты и фазы средневолновых ритмов при дозированной тестовой нагрузке (140, 204, 243).

Задачи хрономедицины в терапии

Общие замечания

Учет хронобиологических знаний в терапевтической практике основан на трех основных задачах (153):

- ▶ Спонтанные ритмические переключения организма должны быть учтены при выборе времени, продолжительности и последовательности терапевтических мер; таким образом можно оптимизировать желаемое действие и предотвратить побочные эффекты. Данная задача **временной упорядоченности** в настоящее время в большом объеме решается **хронотерапией** (93, 267, 268, 321).
- ▶ В то время как здоровье связано с интактной ритмической упорядоченностью жизненных функций, расстройства могут иметь самый разнообразный характер. Нарастающая эмансипация человека по отношению к среде обитания и рост болезней цивилизации связан с нарушением имеющейся временной структуры, например, вследствие нерегулярного образа жизни, употребления снотворных средств и транквилизаторов, ночной и сменной работы, длительных перелетов со сменой часовых и климатических поясов, гормональных вмешательств в ритмические процессы. Поэтому целью правильной терапии становится восстановление и **упорядочения нормальной временной структуры**.
- ▶ Соответственно, одной из задач подобной терапии должна стать профилактика нарушений временной упорядоченности за счет **хроногигиены**, т.е. всеобъемлющего хронобиологически обоснованного образа жизни (126, 131). Подобную хроногигиену нужно рассматривать как составную часть любой терапии, при этом она должна перерасти в контроль за образом жизни вне заболеваний (воспитание в духе здорового образа жизни).

Основой для указанной хронобиологической профилактики и терапии должны стать разрабатываемые в настоящее время принципы, опирающиеся на результаты экспериментальных и практических исследований и ставшие исходной точкой для дальнейших работ в этом направлении.

Терапевтическая временная упорядоченность

Если исходить из того, что все функции организма подвержены общим ритмическим колебаниям, стоит также ожидать, что действие терапевтических мероприятий и реакция на них организма будет отличаться вследствие различных условий, времени и фаз ритмических процессов.

Временная
упорядоченность
как терапия

Нарушение
имеющейся
временной
структуры

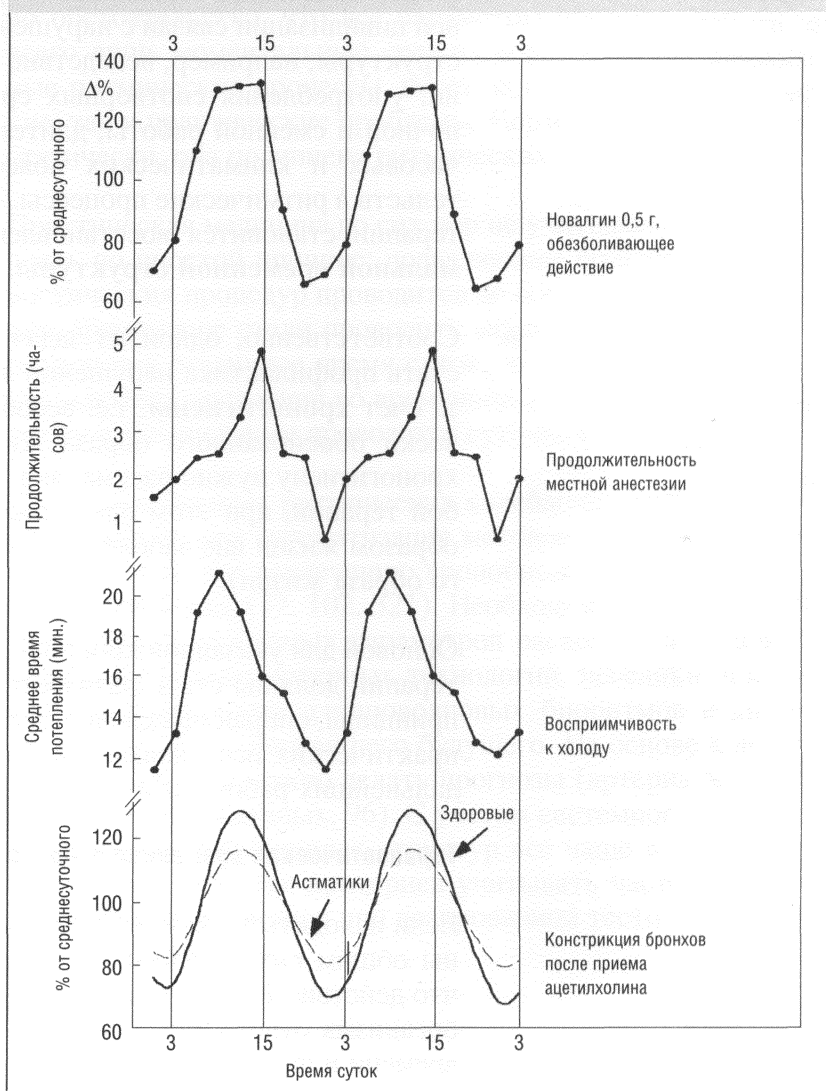
Хроногигиена
как компонент
терапии

Хронофармакология
и хронотоксикология

В первую очередь, данное положение затрагивает колебания в действии и эффективности **лекарственных препаратов**; это подтверждают многочисленные экспериментальные и практические исследования современной хронофармакологии и хронотоксикологии (205, 267, 268, 321).

Чтобы обеспечить равномерность действия в течение суток, препарат должен приниматься не равномерно (3 раза в сутки по 1 таблетке), а в соответствии с колебаниями своей эффективности (● 19). Например, для купирования боли или подавления аллергической реакции в течение ночи необходима большая дозировка по сравнению с требуемой в течение дня. В соответствии с колебаниями суточного ритма изменяется продолжительность наркоза и местной анестезии. При прове-

19. Примеры суточных ритмов в действии препаратов, принимаемых в одинаковых дозах в разное время суток. Составлено по литературным данным (Hildebrandt, 1981)



Колебания и максимумы чувствительности

дении физиотерапии нужно помнить, что с утра человек более восприимчив к холоду, днем и вечером – к теплу (38). Поступление одинакового количества питательных веществ с утра ведет к снижению веса, вечером – к его накоплению (149, 80). Даже психотерапия подчинена суточным и циркасным колебаниям (214, 348). Наибольшие различия суточного действия характерны для гормонов (инсулина, кортизона), так как собственная продукция и потребность организма в гормонах колеблется с течением суток (156).

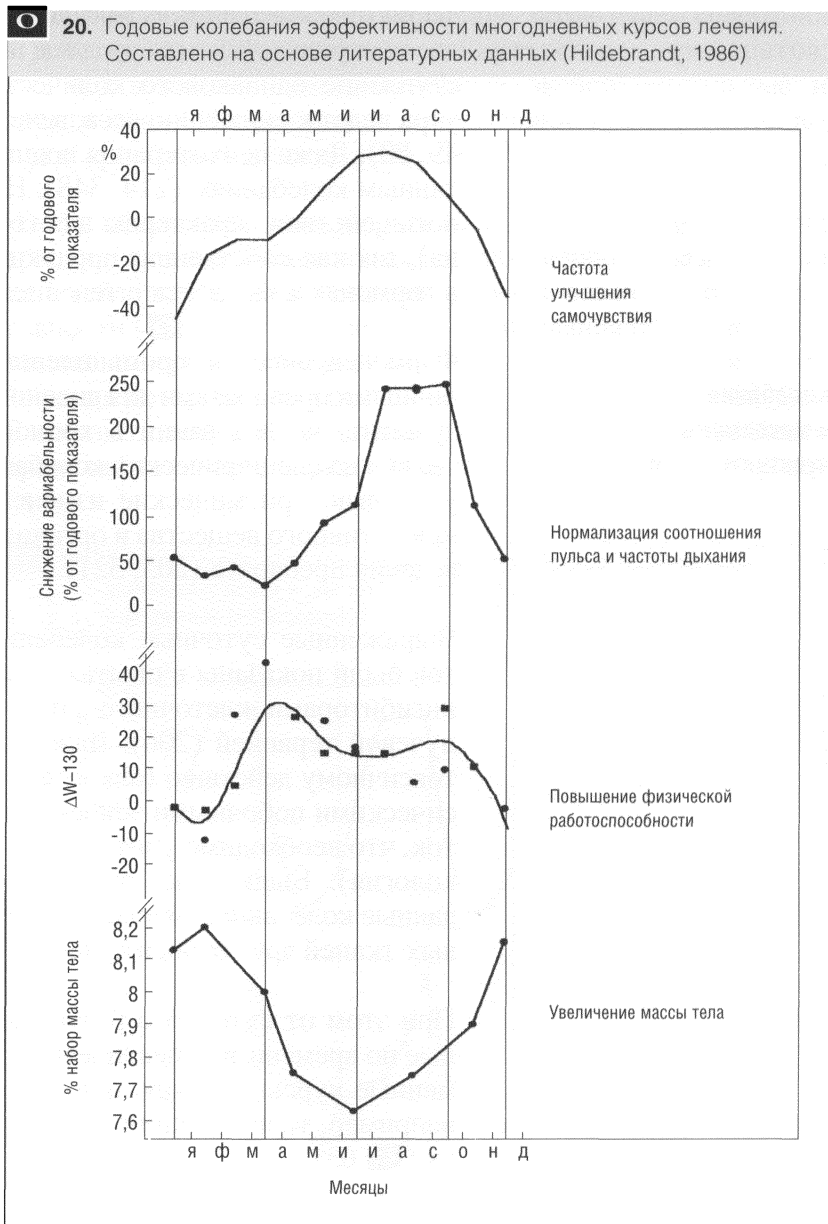
Фармацевтическая промышленность уже располагает различными препаратами для дневного и для ночного приема. Результаты исследований в хронофармакологии основаны не только на специфических колебаниях чувствительности, но и учитывают ритмические изменения резорбции, распределения активного вещества в организме и скорость распада и выведения препарата (205, 321).

Выраженные суточные колебания эффективности препаратов были показаны в опытах на животных при лечении рака ингибиторами клеточного роста (цитостатиками), а также лучевой терапией (206). Даже сопротивляемость организма токсичному действию (алкоголя, никотина, препаратов с токсическими побочными эффектами) колеблется в течение суток, что необходимо учитывать в целях терапии (хронотоксикология). Были даже предприняты попытки использовать данные колебания, смещая фазы биоритмов больных и здоровых тканей друг относительно друга.

При этом от суточного ритма зависят не только ограниченные по времени терапевтические мероприятия, но и долговременные курсы лечения, повторяемые в определенное время, например, тренировки при сердечно-сосудистых заболеваниях (149, 63).

Таким же образом действие терапевтических мероприятий зависит от менструального и годового ритмов. Наибольшее практическое значение имеет проведение курса терапии или реабилитации в соответствии с фазами менструального цикла и временами года (149, 20).

Разумеется, комплексные вегетативные переключения в **менструальном ритме** подразумевают терапевтическое временное упорядочение. В первую очередь, это затрагивает гормональную терапию, которая может приобрести новое качество в подобном случае. Нужно также учитывать фазовые колебания термической чувствительности и вегетативную реакционную способность (290).



Особое практическое значение для терапевтической временной упорядоченности приобретает **циркасептанная реакционная периодика**. Исследования распределения цитостатиков по тканям подопытных животных с карциномами показали выраженные эффекты оптимизации (288). Соответствующие процедуры при лечении цитостатиками и иммуностимуляторами у пациентов онкологического профиля привели к четкому повышению циркасептанной реакционной периодики с повышением температурной амплитуды (333). Примечательно, что развитие циркасептанной реакционной амплитуды у пациентов является важным фактором общей эффективности лечения (154).

Циркасептанная реакционная амплитуда

Терапия, направленная на упорядочение временной структуры

Исходя из предпосылки, что заболевания связаны с нарушениями ритмов, для терапии, учитывающей хронобиологические особенности, с точки зрения упорядочения временной структуры основной задачей становится восстановление нормальных ритмов в организме. Были проведены исследования при нарушениях циркадианных ритмов, когда с помощью внешних временных указателей предпринимались попытки оптимизировать синхронизацию с длинноволновыми ритмами, например, путем дифференцированного по времени назначения лекарственных препаратов, фазового проведения инфузий, использования света высокой интенсивности, снижения продолжительности сна и изменения ритмики поведения. С этой точки зрения строгое разделение времени суток и естественная регуляция сна/бодрствования являются методами терапии, направленной на упорядочивание временной структуры.

Светотерапия

Основную роль в данном случае играет применение света как доминирующего природного временного указателя, воздействующего на фазовые характеристики и частоту суточных переключений в организме. У пациентов с депрессиями часто используются высокие дозы света, причем не только утром, когда в норме наблюдается максимум вегетативной чувствительности к свету (123). По поводу интенсивности светового потока нет единого мнения, оценки колеблются в диапазоне 2000–10000 люкс (39, 197, 209, 340, 342, 343).

У пациентов с выраженными нарушениями ритма сна/бодрствования рекомендуется проводить новую синхронизацию путем пробуждений и световой стимуляции не резко, а постепенно, смещая фазу не более чем на 1–2 часа в сутки (21, 276).

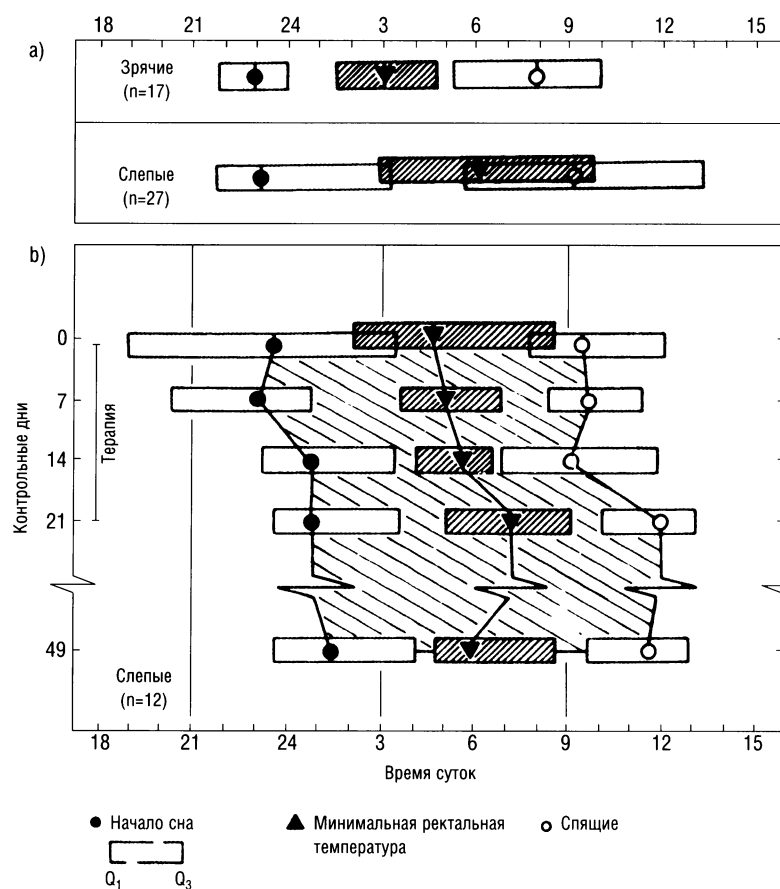
Важным практическим вопросом является наличие у временных указателей в виде света иных механизмов действия кроме светового раздражения сетчатки. Имеются результаты, указывающие, что многие модальности раздражающих факторов достигают своего максимума в утренний период (1, 135), который основан на максимуме эрготропной реакционной способности (129).

Замещающие временные указатели

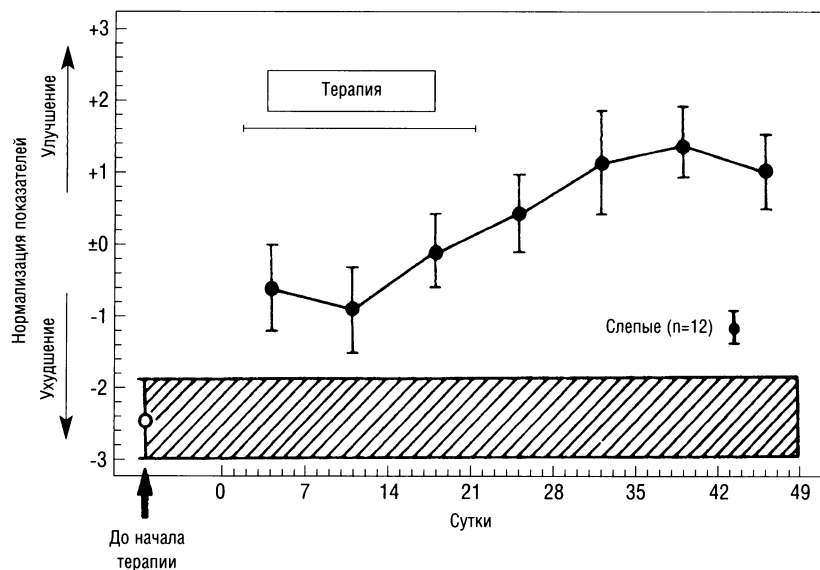
Исследования на слепых, страдавших выраженной бессонницей вследствие смещения фаз суточных ритмов (■ 21a+b), показали, что 3 недели регулярного использования утром комплекса «замещающих временных указателей» (точный подъем, холодный душ, обильный завтрак, 20 минут на велоэргометре) привели к выраженному улучшению синхронизации циркадианных ритмов. В течение последующих 4 недель эта синхронизация сохранялась (■ 21c) и совпадала с улучшением субъективного качества сна.



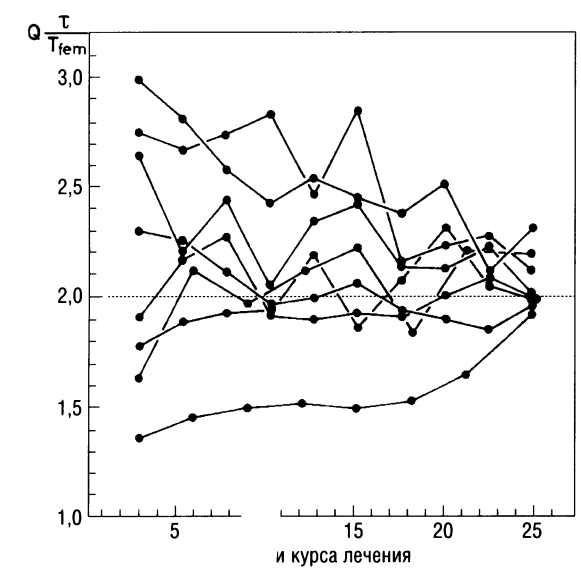
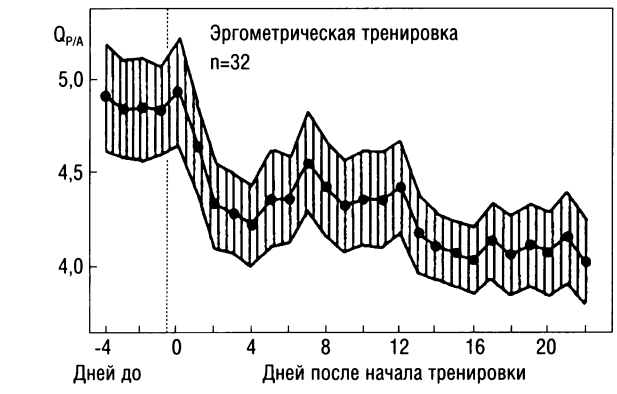
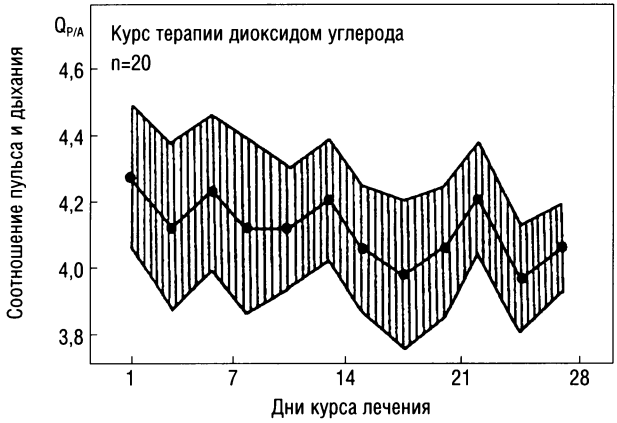
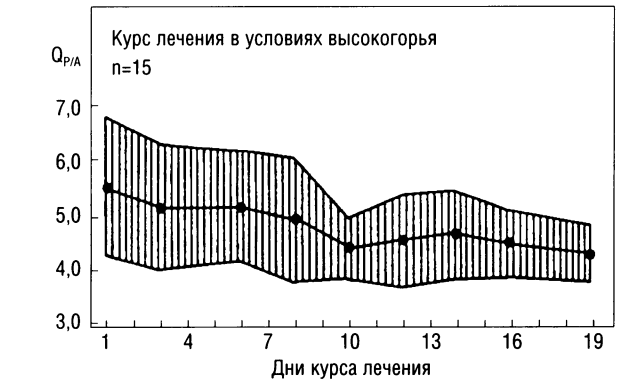
- 21. a+b.** Средние значения и доверительные интервалы показателей сна и пробуждения, а также ночной ректальной температуры в условиях покоя у зрячих и полностью слепых до, во время и спустя 4 недели курса 3-недельного ежедневного лечения с искусственным режимом временных указателей (подъем в 7 утра, обильный завтрак и 20 минут на велоэргометре)
- с.** Кривая средних субъективных показателей качества сна (Moog, 1990)



Качество сна (в свободные дни)



22. Средние показатели и доверительный интервал соотношения пульса/дыхания у 15 пациентов во время климатических курсов в условиях высокогорья (вверху), во время бальнеологических курсов диоксидом углерода у 20 пациентов (в середине) и у 32 пациентов во время трехнедельного курса эргометрии (внизу) (Hildebrandt, 1989)



23. Индивидуальный характер соотношений периодичности сердечных сокращений и периодичности артериальных колебаний во время курса терапии (Hildebrandt, 1969)

Эти результаты показывают, что регуляция всех жизненных процессов в рамках терапии по упорядочению временной структуры является эффективной и необходимой. И медикаментозная терапия должна быть включена в общую концепцию.

Мелатонин

Особую актуальность в наше время приобретает вопрос, можно ли с помощью гормональной регуляции оказать превентивное или терапевтическое действие на ритм сна/бодрствования. Продуцируемый эпифизом, радужкой и стенкой кишечника гормон **мелатонин** в норме во время ночного сна выделяется в кровотоки и достигает всех тканей организма. В светлое время суток действие света на сетчатку активирует Nucleus suprachiasmaticus и полностью блокирует продукцию мелатонина (9).

Искусственное введение мелатонина в общем усиливает физиологические процессы регенерации по ночам и воздействует на биохимию тканей (подавление свободных радикалов), а также иммунную систему. Мелатонин используется в настоящее время в качестве снотворного, для замедления процессов старения и для усиления трофотропных функций в организме, как «гормон чуда» (25). В отличие от США, в Германии и Австрии мелатонин признан рецептурным препаратом, а его официальная регистрация еще не завершена. В качестве доказательства трофотропного действия указывается на существенную прибавку массы тела при долговременном приеме мелатонина. Специалисты критикуют данный подход преимущественно из-за недостаточно изученных побочных эффектов, возникающих вследствие вмешательства в сложный баланс различных гормонов.

Циркадная синхронизация

Положительный эффект кратковременного и упорядоченного по времени применения мелатонина используется для восстановления синхронизации при перелетах в другие часовые зоны, а также в случае ночных смен (7, 8). Но в любом случае гормон должен приниматься непосредственно перед желаемым временем основного сна (210).

В отличие от опытов воздействия на фазы ультрадианных ритмов с помощью методик обратной связи (дыхательный ритм, ритм кровообращения, минутный ритм), для использования терапии упорядочивания временной структуры в области автономных ультрадианных ритмов имеются веские основания. Опыт показывает, что автономные способности к координации фаз и частот этих ритмов интенсифицируются вследствие повторных раздражений, к которым организм адаптируется, что соответствует принципу тренировки.

На  22 показана интенсификация частотной координации пульса и дыхания во время различных лечебных курсов (в условиях высокогорья, курсов терапии диоксидом углерода, эргометрических упражнений). Средние показатели по группам

приближаются к норме 4:1, а вариабельность по группам снижается, что указывает на адаптивную нормализацию (165, 332). Соответственно, возникает совпадение фаз между сердечным и дыхательным ритмом как последствие временного упорядочивания (264).

При помощи подобной терапии также можно добиться частотной и фазовой координации между ЧСС и резонансными колебаниями артерий (👁 91). 👁 23 показывает нормальное (2:1) соотношение индивидуальных показателей ЧСС и артериальных колебаний, что соответствует 30% экономии энергии миокардом (53). Подобный временной эффект, согласно последним данным, можно достичь и за счет медикаментозной терапии (198, 303).

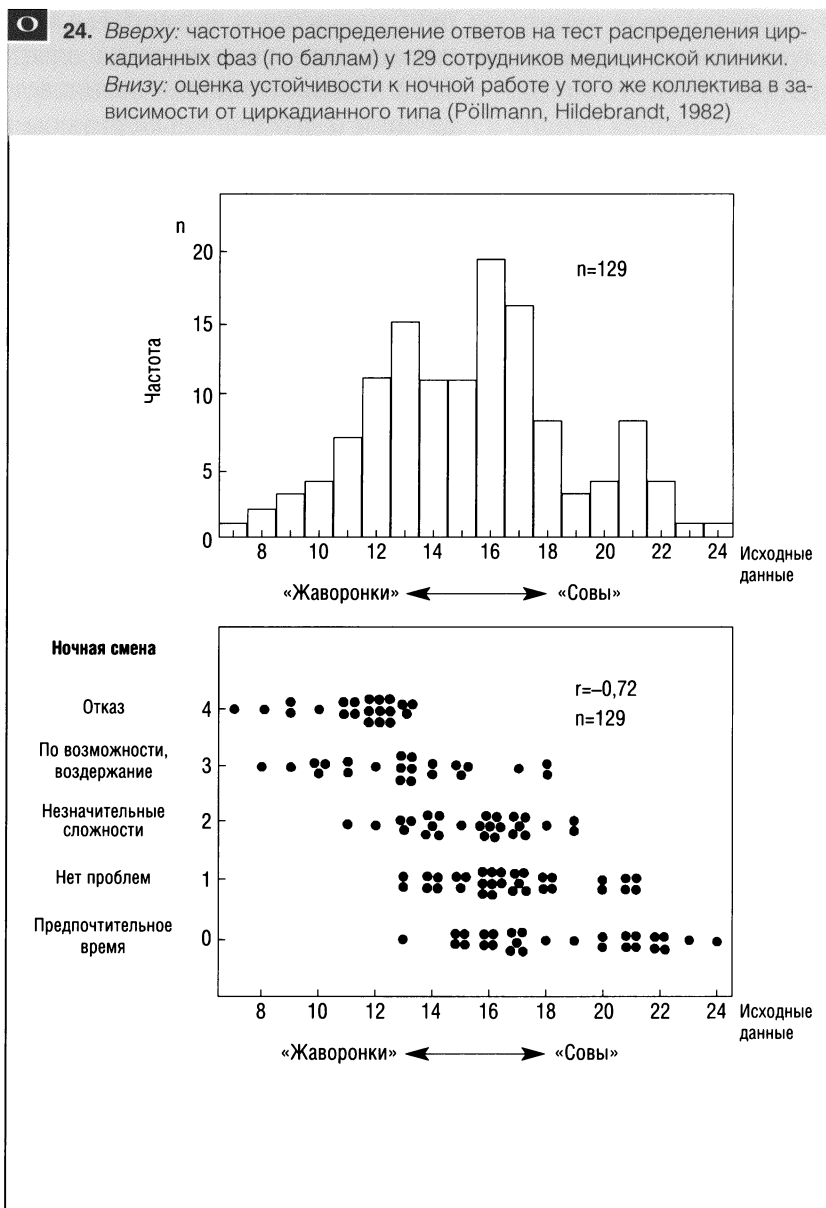
Хроногигиена

Развитие цивилизации и человека в ней совпадает с нарастающей эмансипацией по отношению к временным факторам и структурам. Искусственное освещение и климатизация, быстрая смена климатических и часовых поясов, ночная работа, снотворные средства и транквилизаторы, гормональное переключение менструального ритма являются типичными признаками этого развития. По аналогии с ростом загрязнения окружающей среды, они становятся серьезной проблемой, нарушающей важные внутренние хронобиологические основы его существования и его взаимосвязи с геофизическими и космическими ритмами.

Все учения о здоровье (медицинские и парамедицинские) исходят из того, что важным фактором здоровья является следование ритмам, размеренной смене дневного бодрствования и ночного сна, напряжения и отдыха, следование недельному ритму и годовым ритмам, ритмический прием пищи и пр. (30, 60, 141, 171, 189).

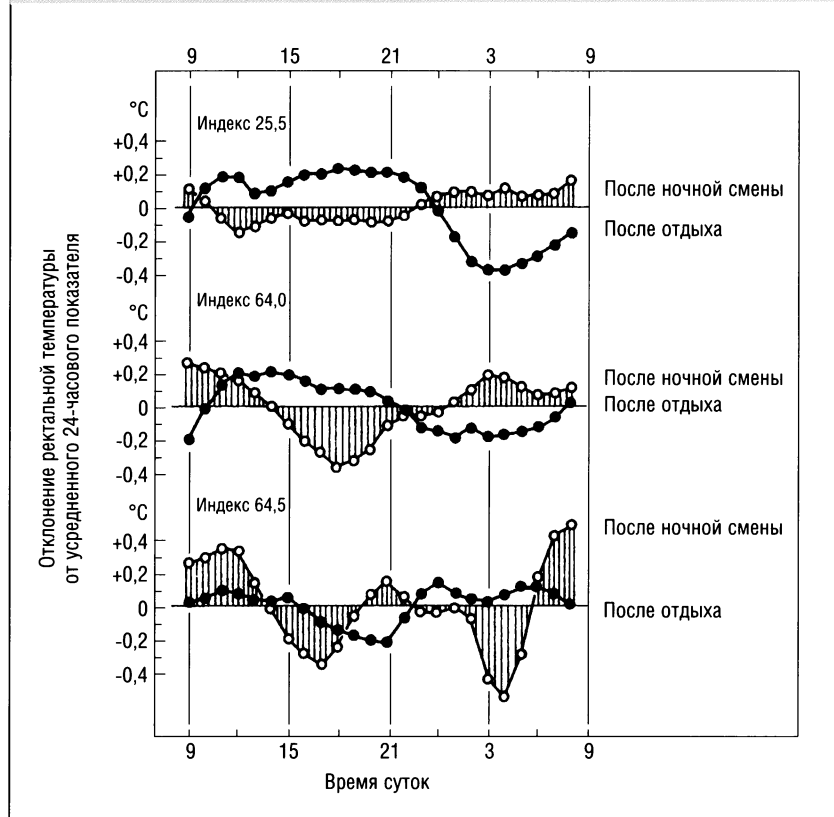
Отрицательное воздействие на здоровье работы по ночам, частой смены часовых поясов, которые приводят к смещению внутреннего временного распорядка, подчеркивают необходимость **хроногигиенических** мероприятий (285). Существуют выраженные индивидуальные различия в реакциях на изменения часового режима и на устойчивость к нарушениям синхронизации (👁 24; 5, 135, 234).

Например, «жаворонки» с ранним началом циркадианных фаз практически неспособны адаптироваться к ночной работе; напротив, ночная работа с поздним началом фаз предпочтительна для «сов» (134, 232). Разумеется, есть и отклонения от этого общего принципа, но они встречаются достаточно редко.



Если работу в ночную смену избежать нельзя, она должна носить разовый характер, а перерывы между сменами должны составлять 24–36 часов. За счет этого удастся избежать циркадианных реакций адаптации (25), которые могут привести к смещению фаз, уплощению амплитуды и частотной мультипликации, а также внутренней десинхронизации. Таким же образом можно избежать негативного эффекта быстрого перемещения по временным зонам членами экипажей самолетов за счет их быстрого возвращения в исходную точку (201). С другой стороны, обеспечить более быструю адаптацию путешественников к новой временной зоне и нормализовать их состояние можно путем максимально интенсивного участия в жизни на новом месте. В настоящее время также

24. Примеры изменений дневного ритма температуры тела во время длительной ночной работы в сопоставлении с нормальным ритмом после длительного отдыха. Вверху: выраженное уплощение суточного ритма. В середине: смещение фаз. Внизу: мультипликация частот с 12-часовым периодом (Hildebrandt, 1977)



практикуется **назначение мелатонина** перед сном для включения в новую фазу синхронизации. Для адаптации организма к новому времени потребуется один день на каждые 60–120 минут временного смещения. При длительной ночной работе на синхронизацию может потребоваться 1–3 недели. У «жаворонков» предпосылки для подобной адаптации отсутствуют, так как переставляется только часть временных указателей.

Введение скользящего рабочего времени позволит несколько сгладить эти конституционально закрепленные различия. Однако нужно помнить, что речь идет о средних значениях для каждого типа, которые, достигнув максимума, могут оказывать патологическое влияние.

- **Хронодиагностика** – классификация заболеваний с точки зрения хронобиологии – является отраслью хронобиологии, приобретающей в последние годы все больше значения. При помощи отслеживания суточного ритма можно делать прогнозы, например, о возможном времени повышения давления.
- Тот факт, что типичные хронические заболевания цивилизованного человека (сахарный диабет, рак, ревматизм, сердечно-сосудистые заболевания) протекают без четкой временной структуры острых заболеваний, является важным вкладом хронобиологии в понимание глубинной сущности этих патологий.
- В хронотерапии предпринимаются попытки использовать в целях лечения знания об упорядочении временной структуры человека. С одной стороны, этого можно добиться путем приема лекарственных препаратов во время их оптимального действия. С другой стороны, ритм жизни пациента можно привести в соответствии с нормой и за счет этого добиться улучшения состояния.
- Хронобиология дает нам важный инструмент для оценки ночной и сменной работы. Она указывает на опасности такой организации труда. Но там, где без ночных смен не обойтись, были разработаны директивы, позволившие правильно организовать рабочие смены.
- Сходные проблемы возникают и у экипажей самолетов. И в этом случае прикладная хронобиология позволяет снизить последствия смещения временных зон.

Методы исследования в хрономедицине и хронобиологии

Данные из области хронобиологии можно получить с помощью достаточно простых методик. Однако важными предпосылками для этого являются естественная окружающая среда, точный хронометраж и равномерность временного отрезка. При проведении циркадианных измерений пробанд в течение 24 часов должен находиться по возможности в одинаковых условиях, при постоянной и комфортной температуре. Активность и потребление пищи («ритмичное питание») также должны контролироваться.

Общие замечания

Величины для описания биоритмов

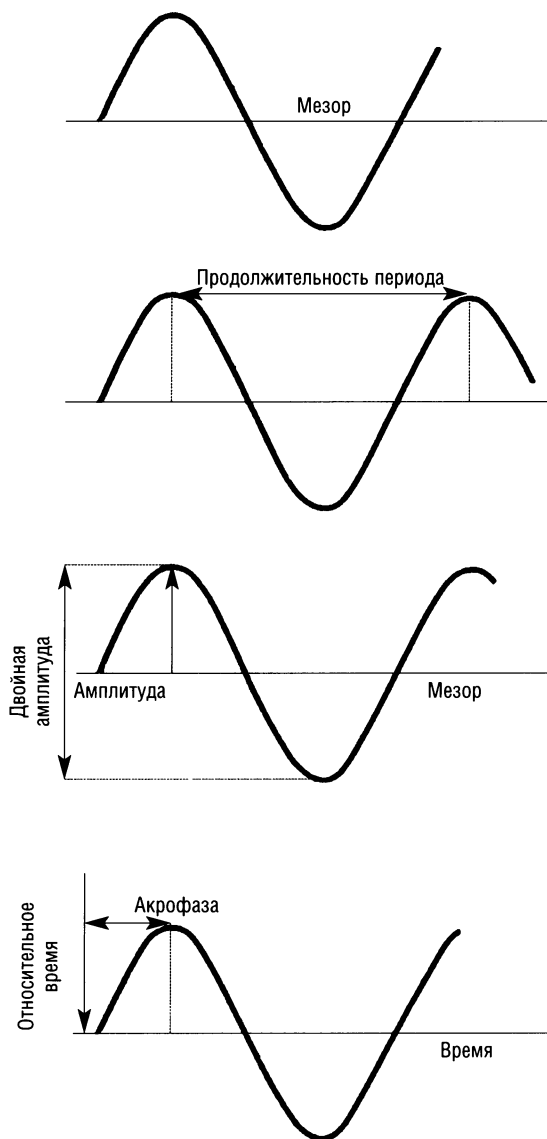
- Методический инструмент для описания и оценки ритмических процессов может быть взят из физики колебательных движений. Оцениваются (📌 26):
- **Периодичность** (длина волны), измеряемая как временной промежуток между двумя соответствующими по фазе точками;
- **Частота** как ключевой показатель периодичности;
- **Амплитуда** колебательных процессов, при этом в физике обычно рассчитываются показатели полуамплитуды (разница между средним значением и максимальным отклонением от него), а в хронобиологии – разница между максимумом и минимумом (двойная амплитуда);
- **Фаза** колебания по отношению к внешнему времени или к иной специально выбранной системе (например, суточному минимуму температуры тела);
- **Средний показатель** (мезор) колебания;
- **Акрофаза**, временное положение максимума в рассматриваемой системе (93).

К этому можно еще добавить специальные параметры, например, «фактор формы» или кривизну колебательной кривой, при этом обычно различают колебания в форме синусоиды (маятниковые колебания) и импульсные колебания (📌 3).

**Фактор формы
колебательного
процесса**

Особое значение для оценки структуры различных ритмических процессов имеет количественное описание фазовых взаимосвязей между задействованными ритмами, при этом в зависимости от степени предпочтения временного образца раз-

- 24.** Определение характеристик ритмов по Halberg (1986). Мезор – средний уровень (показатель) колебания после приведения колебательной функции в условиях постоянной точки измерения. Продолжительность периода – длительность колебания полного (законченного) цикла, измеряется в абсолютных величинах или как 360° . Амплитуда – половина разницы между минимумом и максимумом колебания (двойная амплитуда) после адаптации к ритмической функции. Акрофаза – фаза измеренного и рассчитанного максимума ритмической функции по отношению к референтному времени



личают абсолютные и относительные координаты процессов (167).

Надежность оценки, можно ли считать временной ряд полноценным ритмом, зависит в первую очередь от числа точек измерения в течение определенного временного периода и от соотношения между продолжительностью периода и длиной соответствующего временного ряда. Также немалую роль играют методичность анализа и влияние на параметры измерения внешних факторов, так называемое «маскирование» (93, 233, 260, 181).

Методы хронобиологических измерений и их параметры

Маскирование временных рядов

Объем и значимость хронобиологических феноменов определяются простыми измерительными рядами различных параметров. Спонтанные ритмические изменения тем заметнее в организме, чем меньшее влияние оказывают на измерительные ряды различные факторы, на которые организм реагирует. Реактивные функциональные отклонения, которые нарушают ход ритмических функций, определяют как феномены маскирования (10, 15, 344). Имеются различные опыты, с помощью которых путем регистрации поведения и негативных факторов и их количественной оценки можно определить искажаемые маскированием графики процесса, отклоняющиеся от нормальной функции (38, 224, 225, 226). Но наиболее точный способ исключить влияние внешних обстоятельств и маскирования – постельный режим и равномерный прием пищи и питья (так называемое **ритмичное питание**, 216, 235).

Ритмичное питание

Указанные факторы четко демонстрируют, что хронобиологические исследования спонтанных ритмических процессов предъявляют высокие требования к организаторам и пробандам, прежде всего в отношении дисциплины и равномерности всех действий в течение исследования. Разумеется, эти требования распространяются на постоянные условия работы и для технического оборудования (например, точность обнуления данных).

Актуальность требований возрастает со временем наблюдения и продолжительностью исследований. А они, в свою очередь, зависят от продолжительности периода изучаемого ритма. Например, 24-часовые исследования относятся к числу наиболее сложных.

Вследствие высоких требований к самому исследователю всегда нужно рассматривать возможность включения в число организаторов работы, продолжительность которой превышает 24 часа, нескольких лиц. При этом нужно помнить, что сроки измерений для каждого из исследователей должны быть равны, чтобы не возникало никакой асимметрии в проведении измерений. Оптимальный выход – один постоянный исследователь в течение всего времени измерений. Автома-

тические измерительные приборы облегчают сбор информации, но пригодны только для незначительного числа параметров. Из широкого спектра биологических ритмов в рамках практической работы можно отобрать наиболее важные.

Из средневолнового диапазона в качестве предмета изучения наиболее подходят сердечный и дыхательные ритмы, а также связывающие их координационные феномены. Наблюдение за частотой сердечных сокращений является важной частью любого исследования, ритм дыхания также дает важные сведения о состоянии организма. Сопоставление этих параметров по частоте и фазе представляет важную информацию для оценки вегетативной регуляции (243).

Широкое поле для непосредственных исследований – наблюдение моторных ритмов (походки и пр.) и их согласования с другими ритмическими функциями. Особый интерес представляет связь ЧСС и дыхательного ритма с моторными ритмами (262).

BRAC-цикл

Из ритмических процессов с периодичностью в несколько часов наиболее интересна ритмическая смена латерализации носового дыхания как феномен, связанный с кровообращением. Исследования базального ритма активности (так называемого BRAC-цикла) требует применения прогрессивных методик с регулярными повторными измерениями важных параметров. С помощью простых методов можно представить изменения готовности ко сну.

Ввиду своей практической значимости в центре хронобиологических и хрономедицинских исследований должны находиться **суточные ритмы** (циркадианные ритмы). Комплексный характер этих ритмов позволяет задействовать неограниченное число параметров измерения. Для понимания функциональных взаимосвязей необходимо наблюдение за поведением разнообразных функций в течение суток.

Применение ритмических параметров позволяет заглянуть в иерархическую структуру временной организации человека. В качестве ключевого параметра может использоваться температура тела (особенно сублингвальная) ввиду ее особой стабильности. При исследованиях суточных ритмов можно также исследовать взаимодействия между спонтанными ритмами и реактивными влияниями (маскирующими эффектами).

Для проведения **групповых суточных экспериментов** пробандов помещают более чем на 24 часа в спокойное помещение с постоянными условиями и температурой. Каждому пробанду должна быть предоставлена удобная кровать с подушкой и одеялом. Активность пробандов в течение дня должна быть строго оговорена. Они должны по возможности нахо-

диться в лежащем положении и вставать непосредственно перед проведением измерений. За счет этого можно гарантировать, что следующие за этим измерения не будут подвержены действию сторонних факторов. Питание проводится равномерными дозами в течение суток, пища не должна содержать много белка, в качестве питья нужно использовать нейтральные напитки, которые должны приниматься с заданными промежутками («ритмическое питание»).

Число и вид измеряемых величин зависят от наличия измерительного оборудования, но ограничены временем для предварительного отдыха. Перед каждым измерением обязательно должен выдерживаться интервал в 30–40 минут. Поэтому большинство исследований, проведенных с привлечением студентов, можно оценивать лишь по ограниченному числу параметров.

Общая продолжительность времени измерений должна составить более 24 часов, чтобы исключить начальный временной промежуток привыкания и адаптации, а также иметь возможность оценить эти тенденции. Опыт показывает, что наиболее удачное время – с 15 часов до 15 часов следующего дня с двумя предварительными измерениями. За счет этого обеспечивается равномерность жидкостного и метаболического статуса.

Необходимое число исследователей зависит от числа пробандов и методов исследования, а также от объема активного участия пробандов в измерениях. Но для самостоятельного проведения измерений пробанды должны быть соответствующим образом проинструктированы.

Полученные результаты должны заноситься в заранее подготовленные индивидуальные протоколы. Для этого нужно подготовить достаточное количество бланков и датчиков остановки часов.

В области длинноволновых **инфраничных** ритмов существует возможность сбора информации о ритмических структурах с помощью статистических данных (статистика заболеваемости, общественная статистика). С другой стороны, можно с помощью соответствующих параметров составить собственные численные ряды, однако нужно следить за тем, чтобы точки измерения достаточно часто и равномерно располагались по всему изучаемому периоду. При изучении годовых ритмов у мужчин достаточно получать необходимые данные один раз в месяц. И менструальный ритм может использоваться для получения аутометрических данных у женщин, при этом в качестве ключевого контрольного параметра должна использоваться базальная температура тела.

**Реакции
адаптации**

Представление **реактивных периодов** (циркасептанных и пр.) подразумевает определенное введение адаптивных реакций (смена места и климата, изменение распорядка дня).

В заключение нужно отметить, что демонстрация морфологически фиксированных ритмических структур (например, годовых колец у деревьев, многослойной структуры различных организмов) также может подтвердить ступенчатое течение биологического времени (👁 56).

Отдельные способы измерения в хронобиологических исследованиях человека

Физиологические параметры

Определение циркадианной фазы (циркадианный тип)

Наряду с возможностью объективного определения индивидуальной циркадианной фазы по суточным изменениям температуры тела и другим параметрам, могут также использоваться и соответствующие вопросники (3, 4, 169, 175, 185, 230, 231, 233, 234, 237, 246, 338). Разделение общего коллектива по циркадианным типам ведет к снижению межиндивидуальных отклонений в суточном процессе и влияет на возможность прогноза реакций.

Температура тела в положении лежа

Любое измерение должно начинаться с определения температуры тела, которая измеряется (электронным) термометром с шкалой деления не менее $0,1^{\circ}\text{C}$ в течение максимально короткого времени сублингвально.

Во время измерения с пробами нельзя говорить или иным образом отвлекать их внимание. Во время процедуры измерения температуры в положении лежа допустимо проведение и некоторых других измерений, например, частоты пульса и дыхания, а также артериального давления.

Частота дыхания в положении лежа

Исследователь или сами пробы (если измерения проводят члены коллектива друг у друга) наблюдают спонтанный ритм дыхания и считают его частоту при помощи секундомера за 60 секунд. При этом есть возможность оценить частоту с точностью до 0,1 вдоха в минуту.

Частота пульса в положении лежа

Частота пульса определяется пальпацией путем измерения самостоятельно или другим человеком в состоянии покоя в течение 30 или 60 секунд. По возможности, показатель должен быть приведен к десятичным значениям.

Соотношение пульса/частоты дыхания в положении лежа

Соотношение пульса/частоты дыхания в положении лежа определяется в результате предшествующих измерений, но может быть измерено и напрямую; при этом исследователь замеряет показатель пульса за 10 вдохов и делит полученное число на 10. Измерение можно облегчить за счет того, что исследователь, измеряющий пульс, следит за лицом пробанда и дышит вместе с ним.

Измерение артериального давления в положении лежа

Измерение артериального давления может проводиться как аутометрически (по Рива-Роччи-Короткову), так и при помощи осциллометрии, к нему можно привлекать и других пробандов, не задействованных в исследовании в данный момент. При ослаблении давления в манжете должно пройти три удара пульса на каждые 10 мм рт. ст. Использование автоматических измерителей можно рассматривать как преимущество.

Частота дыхания, пульса, соотношение пульс/дыхание и артериальное давление в положении стоя

Измерения в положении стоя должны проводиться только спустя минуту после активного вставания пробанда, при этом нужно строго придерживаться указанного выше порядка проведения измерений. Для измерения соотношения пульс/дыхание можно применять описанный выше синхронный метод. Для определения динамики артериального давления после вставания рекомендуется провести несколько измерений с заранее определенными временными интервалами или использовать иные способы мониторинга.

Измерения температуры кожи

При определении температуры кожи рекомендуется для точного представления терморегуляции фиксировать центральную (например, на коже лба) и периферическую температуру (акральную, на конце среднего пальца). Рекомендуется использование термоэлектронных или электронных измерительных приборов с коротким временем измерения. Оценка температуры кожи с помощью более чем двух точек требует построения временных рядов достаточной плотности.

Жизненная емкость

Жизненная емкость измеряется в положении стоя при помощи спирометра или спирографа.

Максимальная сила выдоха

Определение «peak flow» проще всего провести с помощью пневмометра при резком выдохе. Разумеется, могут использоваться и другие спирографические или спирометрические методы, в том числе и определение данного показателя в избранный временной интервал (FEV 0,5 сек.).

Определение мочевыделения

Для определения количества отделяемой мочи потребуется помощь других пробандов. У каждого из пробандов должен быть собственный сосуд (мочесборник). Нужно позаботиться о том, чтобы ничто не мешало пробанду при мочеиспускании. Дополнительные порции мочи, выделяемые вне контрольных интервалов, также должны собираться в мочеприемник. Желательно точно придерживаться времени опорожнения мочевого пузыря.

Основные параметры мочеиспускания:

- **Объем мочи** (измерительная емкость),
- **Масса мочи** (специальные весы),
- **Другие параметры**, например, содержание электролитов, мочевины, мелатонина, пролактина, кортизона, катехоламинов оцениваются впоследствии из замороженной мочи. Для этого используются специальные пробирки и условия заморозки и хранения.

Слюноотделение

Секреция слюны замеряется при помощи специального отсоса у выходного отверстия слюнной железы в спонтанных условиях или при стимуляции за счет жевания жвачки. В последнее время особое значение приобрел анализ содержания гормонов в слюне (318).

Слезотделение (тест Ширмера)

Для количественной оценки слезотделения используется отрезок диффузии слез по полоскам специальной бумаги, которая подкладывается к конъюнктиве в определенное время (23).

Латерализация носового дыхания

Для измерения носового дыхания используются специально охлажденное в холодильнике зеркало или черная пластина из Plexiglas (назиметр, 77), которые держатся исследователем перед ноздрями пробанда и замеряют объем и продолжительность дыхания каждой ноздрей по пятиступенчатой шкале.

Рост

Для измерения роста и его колебаний в положении стоя применяется специально проградуированная шкала с делением 0,1 см.

Масса тела

При проведении повторных измерений массы тела нужно следить за тем, чтобы на пробандах была та же самая одежда, а также соблюдать равные временные интервалы между приемами пищи и опорожнением кишечника/мочевого пузыря. Для измерений применяются юстированные обычные весы или электронные весы.

Анализ капиллярной крови

Для определения гематокрита, плотности крови, плотности плазмы и содержания гемоглобина используется взятие капиллярной крови из мочки уха или пальца при одинаковой глубине укола. Оба места можно варьировать.

Максимальная мышечная сила

Определение максимальной мышечной силы проводится с обеих сторон при помощи эспандера (ручного динамометра); измерения нужно проводить несколько раз.

Психофизиологические параметры

Тест на координацию рук-глаз

Для этой цели используется тест на доминирование той или иной руки (309), проводимый в положении сидя. В рамках теста замеряется длина отрезков, которыми каждой из рук пробанд проходит представленный лабиринт (рис. 27).

Счет на пальцах

Пробанд нажимает на кнопку секундомера левой рукой, удерживает ее и поднимает согнутую в локте правую руку кистью на уровень глаз, чтобы хорошо видеть пальцы. Одновременно с нажатием на кнопку пробанд правым большим пальцем прикасается к указательному пальцу, затем – к среднему, безымянному и мизинцу, потом проделывает все то же самое в обратном направлении. Эта процедура повторяется 25 раз, после этого секундомер останавливается. При помощи теста проверяется преимущественно координация рук и глаз.

Тест на внимание и концентрацию

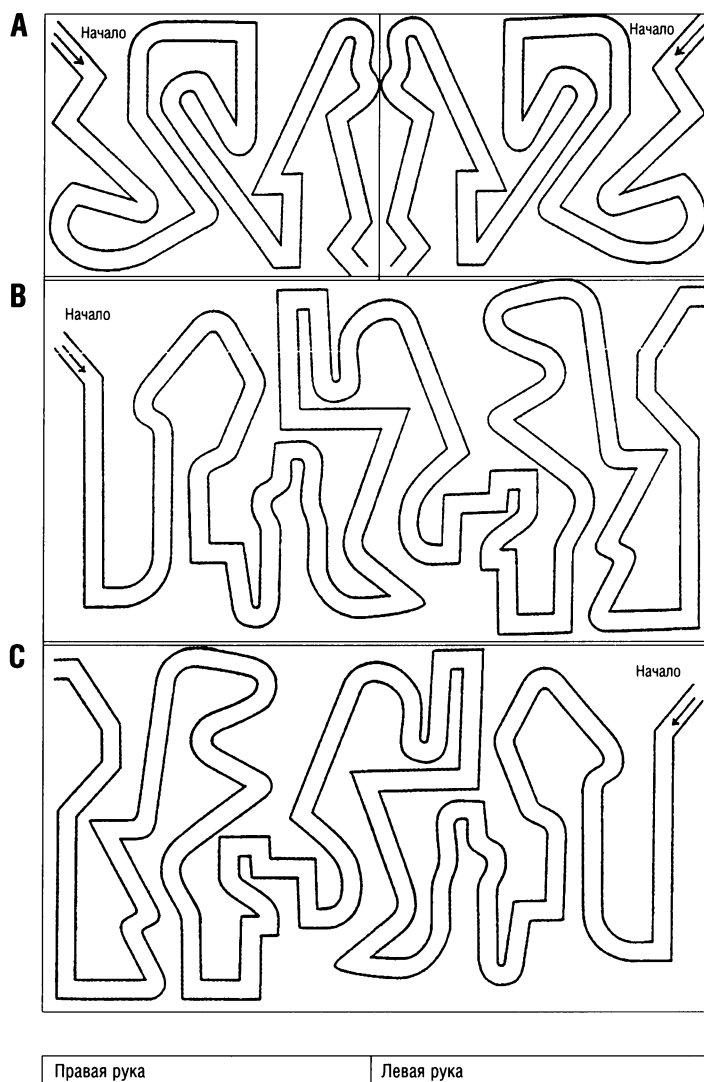
Для данного теста можно использовать стандартные психологические процедуры. Сидящему пробанду из оригинальной тестовой анкеты даются несколько строк тестов (по 15 секунд на строку), после чего фиксируется количество правильных и неправильных ответов. Время ответа контролируется секундомером. У данной процедуры имеется значительный обучающий эффект, к ней имеет смысл подготовить пробандов еще до начала опыта.

Время реакции

Самой простой формой измерения времени реакции является тест на падение линейки. Исследователь держит рукой за один конец линейку, висющую вертикально. Пробанд большим и указательным пальцами образует кольцо на уровне 0 отметки. Без предупреждения исследователь выпускает линейку из руки, а пробанд должен поймать ее. Скорость реак-

27. Тест с лабиринтом для определения деятельности полушарий мозга (Steingruber, Lienert, 1971)

Замер «следов в лабиринте»



ции считывается по цифрам на линейке и может быть рассчитана по формуле:

$$t = \sqrt{\frac{21[m]}{9,81 [m/sec]}} \cdot (sec)$$

Рекомендуется повторить опыт несколько раз.

Разумеется, для измерения скорости реакции можно использовать и другие, более сложные техники.

Чувствительность к термическому раздражению

Чувствительность к холоду может быть измерена при помощи контроля артериального давления при погружении одной кисти руки в холодную воду (4°C) на 1 минуту, или по време-

ни восстановления тепла в кисти руки после ее предварительного погружения в холодную ванночку (15°C) на 5 минут, или по признакам раздражения на других частях тела (например, при обливании холодной водой по Кнайппу).

Чувствительность к теплу может определяться по началу потоотделения на лбу при помощи прибора для измерения влажности (гигрометра).

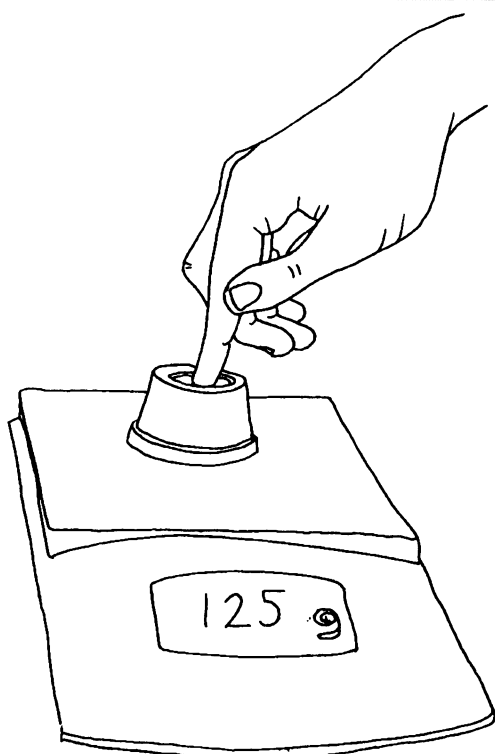
Реакция на курение

Для этого используются тесты на изменение частоты пульса и кожного сопротивления после определенной интенсивности курения (например, 20 глубоких затяжек с интервалами в 30 секунд). Колебания реакционной способности также можно замерить по содержанию кортизола в моче (22).

Чувствительность к боли

При измерении чувствительности к боли (или болевого порога) необходимо различать, идет ли речь об определении эпикритических или протопатических болевых характеристик.

28. Прибор для определения чувствительности к боли представляет собой простую канцелярскую кнопку, укрепленную на весах. Пробанд надавливает кончиком пальца на кнопку до появления (легкой) боли. Полученное значение при этом фиксируется по шкале весов. При работе с несколькими пробандами устройство необходимо стерилизовать



Для измерения **эпикритической** чувствительности к боли кожи применяется метод кнопки. В этом случае пробанд давит кончиком пальца на канцелярскую кнопку, закрепленную на чувствительных весах (рис. 28), до наступления боли, при этом с весов считывается приложенная сила. Данный опыт необходимо провести многократно, чтобы получить усредненные данные.

Для измерения протопатической чувствительности к боли применяется метод холодной боли, при котором к здоровому переднему зубу пробанда прикладывается инструмент заданного размера, охлажденный до -32°C . При появлении боли на холод пробанд нажимает на кнопку. Подробнее методика описана в (254).

Оценка тимопсихики

Указанные ниже параметры должны оцениваться с помощью специального опросника, который каждый раз выдается пробандам заново. Предложенные шкалы должны не только сократить время на тест, но и учесть изменения в способности пробандов к чтению.

Настроение

Настроение определяется по аналоговой или цифровой шкале самим пробандом, при этом применяется семибалльная градация, от «подавленное», «депрессивное», до «приподнятое», «счастливое».

Готовность к работе

Готовность к работе также измеряется при помощи специальной шкалы, градуированной от «неактивный», «сонный» до «энергичный», «высокоактивный».

Активация

Измерение проводится самостоятельно пробандом при помощи субшкалы настроение/активность (KUSTA) (337). Диапазон шкалы – от «уставший», «неэнергичный» до «свежий», «активный», «готовый к работе».

Напряжение – расслабленность (внутреннее беспокойство)

Оценка этих параметров также может проводиться по субшкале настроение/активность (KUSTA) (337). Диапазон шкалы – от «беспокойный», «нервный», «возбужденный» до «спокойный», «расслабленный», «уравновешенный».

Нервозность

Степень нервозности оценивается по 10-балльной шкале, в диапазоне «полное отсутствие нервозности» до «максимально нервозный».

Оценка времени

Пробанд запускает секундомер и, не глядя на него, начинает отсчитывать минуту (30 или 10 секунд). Потом полученное им время сопоставляется с показателем секундомера.

Проверка кратковременной памяти

Для проверки кратковременной памяти используется тест на «изучение слов» с соответствующей субшкалой I-S-T 70 (6). Для предотвращения эффекта обучения исследователь должен предлагать пробандам разные сравнимые группы слов.

Проверка способности к счету

Для этого могут использоваться тест Друкера или тест Паули (246). Тесты должны, по возможности, иметь минимальные эффекты обучения и тренировки. В любом случае перед проведением теста пробанд должен быть обучен проведению теста.

Оценка

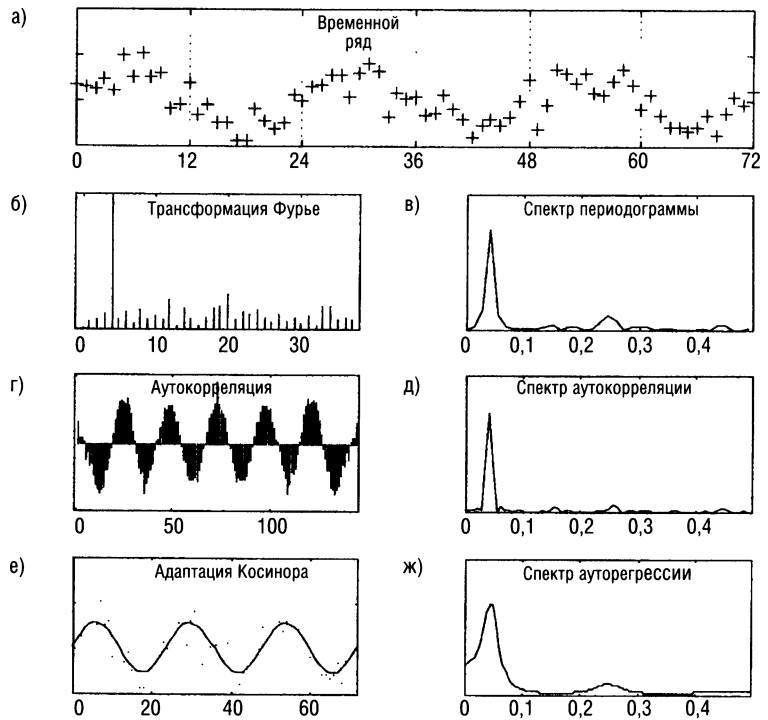
Полученные данные сначала должны быть представлены в форме хронограмм, которые демонстрируют временные ряды с точки зрения индивидуальных или групповых показателей. Для большей наглядности данные можно эксплицировать несколько раз. Сравнение хронограмм различных параметров имеет большую дидактическую ценность, так как позволяет судить о наличии функциональных взаимосвязей.

Для дальнейшей переработки могут использоваться методы анализа временных рядов, например, автокорреляция, перекрестная корреляция, полигональная адаптация (93), которые частично проводятся с помощью компьютерных программ.

Так как ритмические биологические изменения часто не имеют формы синусоиды, особую роль приобретают факторы формы (■ 3).

29. Математические методы, используемые в хронобиологии

- а) Временная кривая оригинальных результатов
- б) Трансформация Фурье
- в) Сглаженная трансформация Фурье
- г) Функция автокорреляции
- д) Спектр, рассчитанный из г)
- е) Адаптация Косинора
- ж) Спектр авторегрессии



- Ряд измерительных процедур и тестов из области физиологии и психологии должны использоваться для хронобиологических наблюдений за людьми.
- Полученные данные сначала должны быть представлены в форме хронограмм, которые воспроизводят временные ряды оригинальных данных.
- Суточные групповые тесты на пробандах позволяют получить циркадианный график изменений определенных параметров. Для статистического анализа используются специальные методики.
- Для дальнейшей обработки результатов могут использоваться известные методы анализа временных рядов.

Длинноволновые ритмы (недельные, месячные, годовые) можно исследовать на основании статистических данных (федеральная статистика, больничная картотека и пр.). Однако годовые ритмы могут протекать с отклонением до 1,5 месяца от солнечного или календарного года. В частности, температура тела человека и частота сердечных сокращений достигает минимума в феврале, а максимума – в августе. Менструальный ритм, который у животных все еще привязан к лунным фазам, у человека приобрел автономный характер и определяет целый ряд функций организма. И у мужчин имеются функции, синхронизированные с лунным периодом. Недельный ритм обычно носит реактивный характер (как реакция организма на нагрузки) и может проявляться, например, в ритмическом течении лихорадки. Не только суточный ритм нашего организма характеризуется эрготропным (связанным с работоспособностью) и тропотропным (связанным с отдыхом) действием.

Инфраничные ритмы

Годовые биоритмы (циркадные ритмы)

Так как крайне сложно собрать данные о временных рядах годовых ритмов с достаточной плотностью измерений, рекомендуется для исследования годовых ритмов привлекать статистические данные (федеральную статистику, данные по больнице и пр.). В литературе представлены результаты о годовых колебаниях рождаемости, веса новорожденных, количества врожденных патологий, инфекционных заболеваний (👁 30), психиатрических заболеваниях, инфарктов миокарда, апоплексических инсультов и пр.

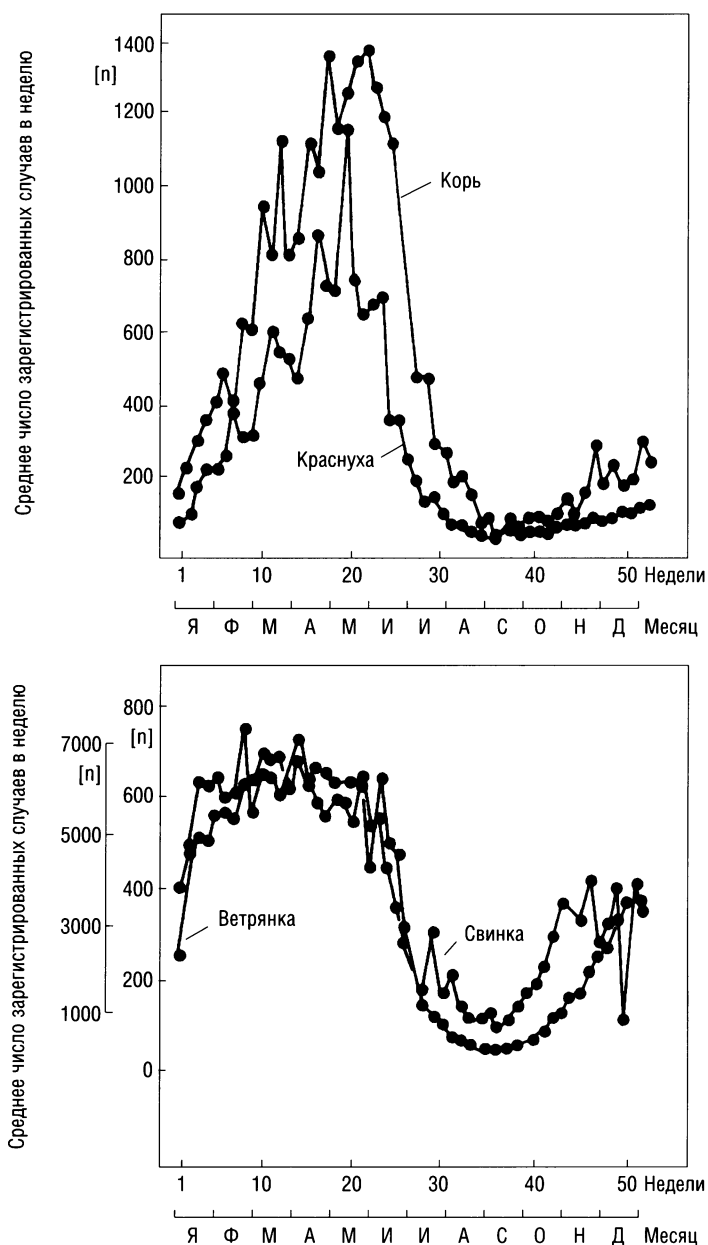
Необходимо учитывать, что средневзвешенная фаза годовых колебаний отклоняется от солнечного и календарного года (👁 31). Лишь функции, непосредственно зависящие от уровня освещенности (например, настроение), соответствуют ритму солнцестояния (по поводу так называемой зимней депрессии см. 280, 281). На рисунке представлены средние годовые колебания настроения больших групп пробандов, в сравнении со скоростью реакций в течение года, демонстрирующие сдвиг (замедление) фазы.

На 👁 32 представлены результаты частотного анализа годовых минимумов и максимумов, собранных за последние 100 лет по литературным данным. При этом видно, что частотные

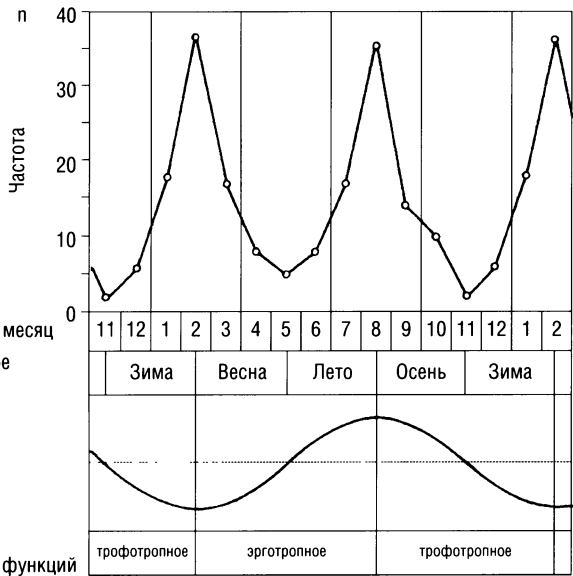
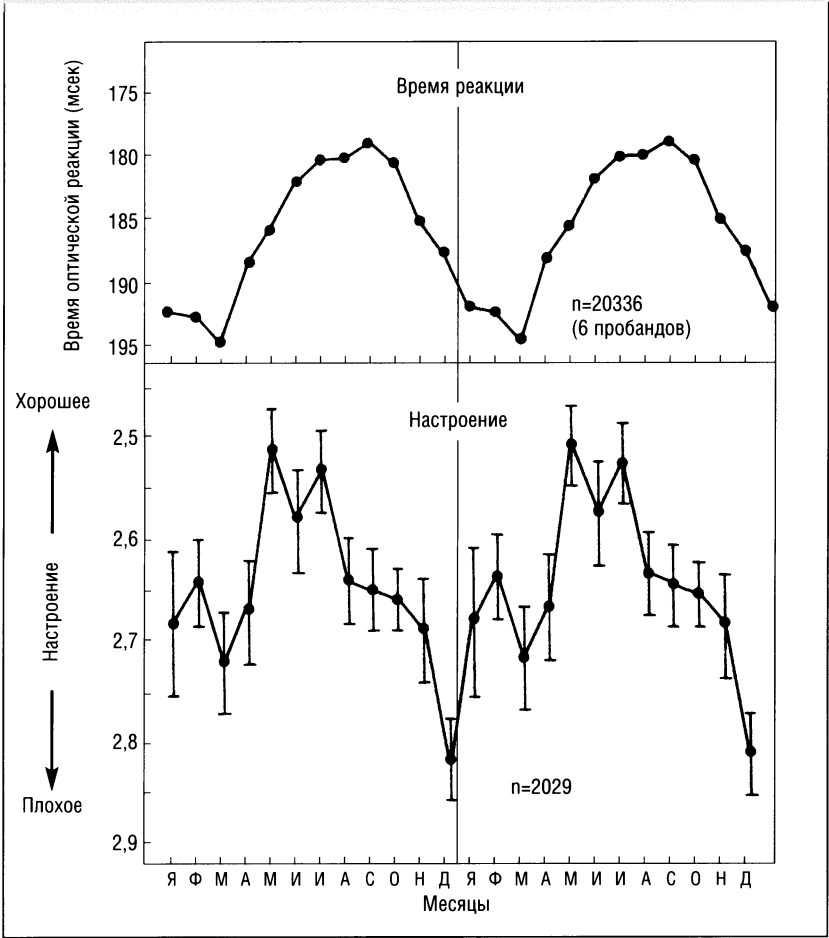
максимумы обычно приходятся на февраль и август, что указывает на сдвиг фазы по отношению к солнечному году. В нижней части рисунка представлены колебания вегетативных реакций как основы годовых биоритмов.

Чтобы повысить практическую направленность исследований годовых ритмов, цирканнуальный ритм можно представлять в виде месячных и квартальных показателей (317).

30. Частотное распределение годовых колебаний в заболеваемости корью и краснухой (вверху) и свинкой и ветрянкой (внизу) (Smolensky, 1983)



31. Вверху: средние колебания времени оптических реакций (Daubert, 1968). Внизу: среднегодовые колебания настроения (Frank, 1974)

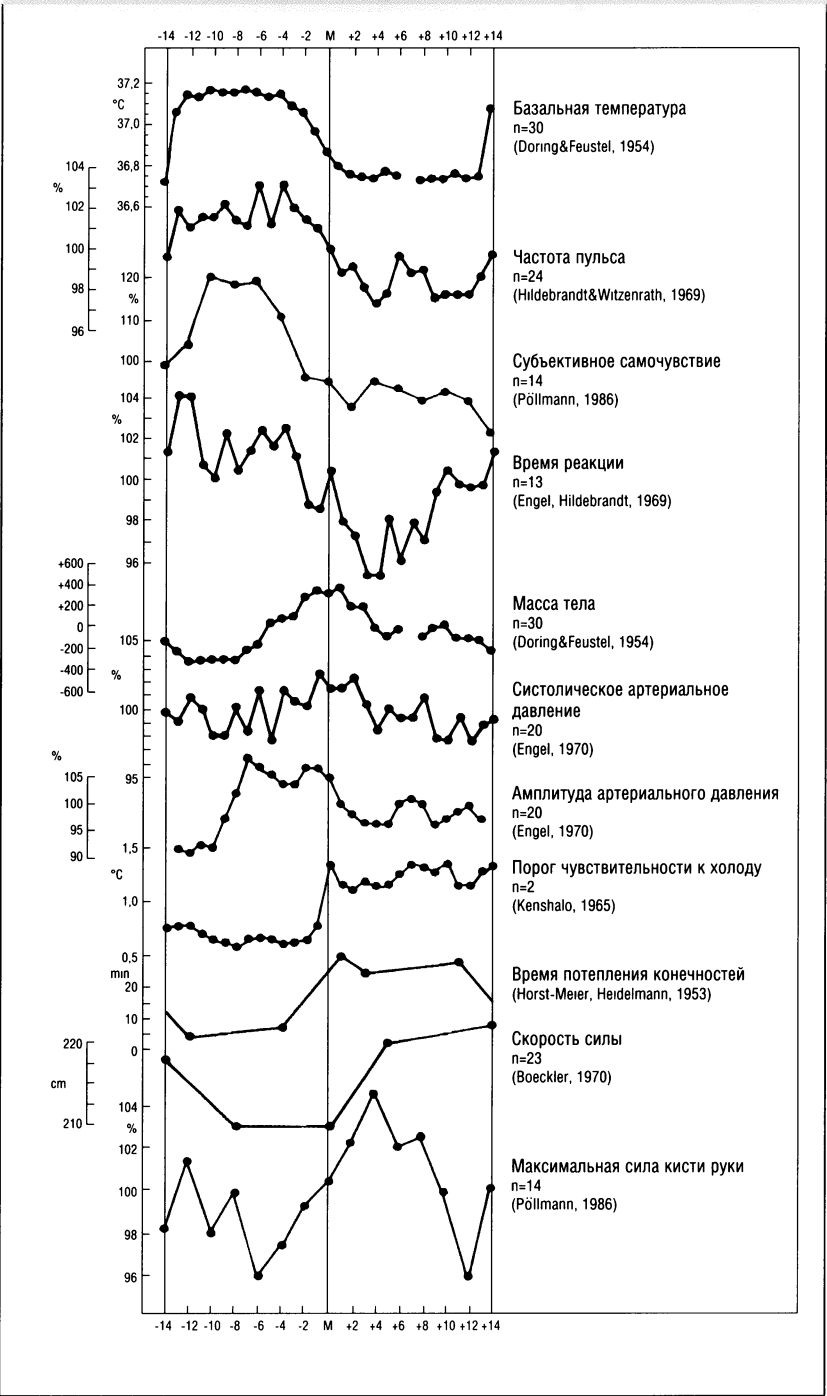


32. Вверху: частота годовых минимумов и максимумов различных функциональных параметров в календарные месяцы для определения переходов биологического года. Внизу: полученные в результате исследования фазы и направления вегетативных функций годового ритма в биологические времена года

Менструальные, лунные ритмы

В принципе, все перечисленные выше методы исследования могут использоваться для представления изменений в женском организме в течение менструального ритма. При макси-

33. Колебания различных функциональных параметров в течение менструального цикла при синхронизации со временем менструации (М). Составлено по литературным данным (Hildebrandt, 1988)



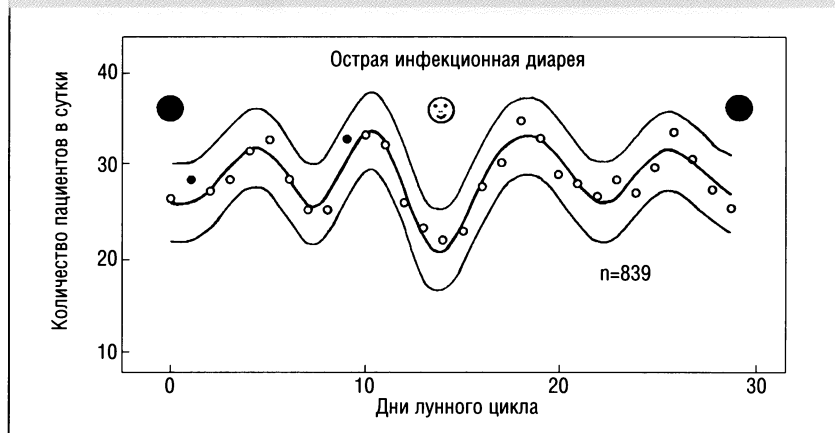
мально плотно проведенных измерениях (каждые 1-3 дня) полученные данные помогут синхронизировать временные ряды со временем начала менструации (М; 49, 50). Общая продолжительность наблюдений должна быть согласована с индивидуальной продолжительностью цикла. Разумеется, все данные необходимо получать в одно и то же время суток.

На **О** 33 представлены колебания некоторых параметров в течение менструального цикла, при этом учтены не только вегетативные функции или физиологические данные, но и характеристики субъективного самочувствия. Предпосылками для проведения подобных исследований является наличие достаточного числа пробандов, которые не принимают гормоны, так как гормональная терапия ингибирует овуляцию и меняет спонтанные ритмы (28).

Нужно учитывать, что фазы менструальных изменений зависят от индивидуальной продолжительности цикла, поэтому результаты исследований должны проходить соответствующую дифференциацию (121).

В качестве предмета исследований можно рассматривать и зависимость менструального ритма от лунных ритмов, а также особенности цикла в разном возрасте. Современные исследования показывают, что приступы заболеваний также зависят от фазы лунных циклов (220, 221, **О** 34).

О 34. Лунные ритмы и циркасептанные колебания суточного количества пациентов, обратившихся с жалобами на инфекционную диарею (Mikuļevsky, Ondrejka, 1993)



Наличие функциональных колебаний, связанных с лунным циклом, согласно литературным данным, подтверждено и для мужчин: в зависимости от фазы Луны, у них меняется спектральная чувствительность глаза к яркости (193). В настоящее время обсуждается вероятность наличия у мужчин колебаний метаболических параметров (например, мочевыделения), связанных с лунными ритмами (103).

Недельные ритмы (циркасептанные ритмы)

Тяжелый понедельник

Частотные колебания вероятности различных событий в разные дни недели неоднократно описаны в литературе. На **рис. 35** представлены некоторые примеры подобных феноменов, при этом понедельник характеризуется максимумом негативных проявлений. Подобный акцент на «тяжелом понедельнике» ставит перед нами вопрос, можно ли считать данный феномен биологическим ритмом или это все-таки последствия социальной организации жизни с выходными в конце недели. Имеющиеся биологические недельные ритмы также могут маскироваться внешними факторами.

Различные исследования показали, что при изменении режима суточных временных указателей, например, при перелетах в другие временные зоны или изменении образа жизни, адаптивные переключения запускаются только на вторые сутки, поэтому после долгих выходных нужно учитывать, что суточный ритм человека уже не будет соответствовать нормальному ритму рабочего дня (165).

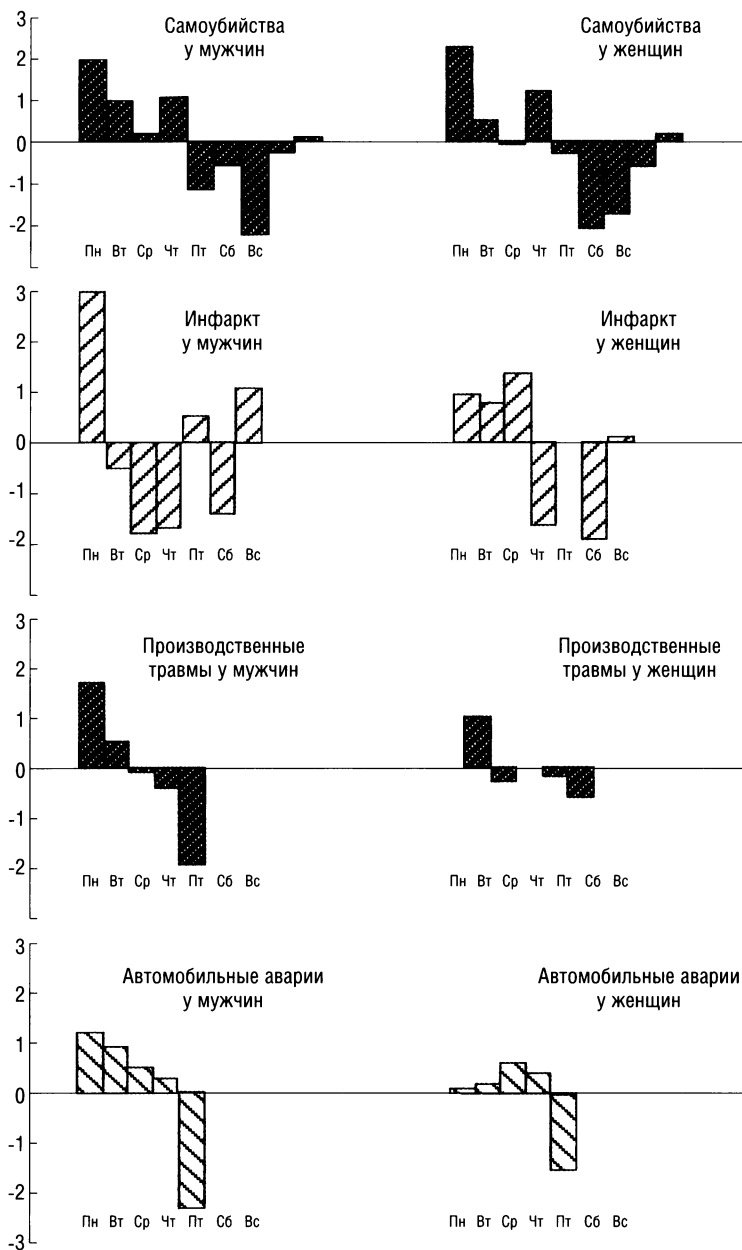
Также на большой популяции пробандов был получен интересный результат, что максимальная скорость реакционной способности в недельном ритме достигается к четвергу, однако это не является доказательством того, что работа организма точно синхронизирована с недельными ритмами. Но во всех случаях нужно учитывать, что частота колебаний находится в целочисленном соотношении с недельными и месячными ритмами (94, 95, 319).

Биологические недельные ритмы

В ходе длительных исследований в условиях полной изоляции от внешнего мира было доказано, что организм человека способен продуцировать и поддерживать спонтанные биологические «недельные ритмы». В этом случае различные функции демонстрировали свободный ритм течения, однако при этом средняя периодичность цикла составляла одну неделю, что соответствует циркасептанному ритму, амплитуда которого крайне незначительна (87).

Последние исследования на различных животных и одноклеточных водорослях доказали, что при циркасептанных ритмах жизненных процессов речь идет о древних эволюционных временных структурах, которые в нормальных условиях у человека могут быть синхронизированы с внешним социальным недельным ритмом (94, 95, 154, 295). У новорожденных циркасептанная ритмика превалирует над остальными периодами, и только с развитием органов чувств развивается синхронизация с суточным ритмом и его выраженными амплитудами (61, 100).

35. Распределение по дням недели суицидов, попыток самоубийства, инфарктов, производственных травм, автомобильных аварий у женщин и мужчин в Вене. Ось ординат – процент отклонений от средненедельного показателя (Undt, 1976)



Другой взгляд на циркасеπτанные ритмы обусловлен тем фактом, что долгосрочные реакции организма на различные раздражения часто имеют циркасеπτанную периодичность. Это затрагивает все функциональные системы и идентифицировано Derer (46) как центрально организованная «макропериодическая» компенсаторная реакция. Многочисленные продолжительные исследования (особенно санаторно-курортно-

го лечения) подтвердили правильность этого взгляда, а также то, что данный феномен лежит в основе периодически протекающих вегетативных переключений (139). В отличие от спонтанного недельного ритма, циркасептанная реакционная периодика независима от внешних недельных ритмов и связана только с вызвавшими их раздражениями. По началу амплитуда довольно выражена, однако вследствие идущих адаптивных процессов она постепенно снижается.

**Циркасептанная
периодика : лунные
ритмы = 4:1**

Исходя из этих признаков, реактивно вызванные циркасептантные ритмы относятся к так называемым «реактивным периодам» (117, 139), периодичность которых не равна спонтанно активным ритмам, а находится в гармоническом целочисленном отношении к ним (☐ 92). Не менее интересно и то, что циркасептанная ритмика находится в соотношении 4:1 к лунным ритмам. К особенностям реактивных периодов относится появление на начальном этапе связанных множественных и подмножественных частот, которые с течением реакции затухают. И так называемый «кризис третьего дня» является выражением эрготропного регулирования в рамках «циркасемисептанной» реактивной периодики (94, 95, 139, 152, 334).

Кризис третьего дня

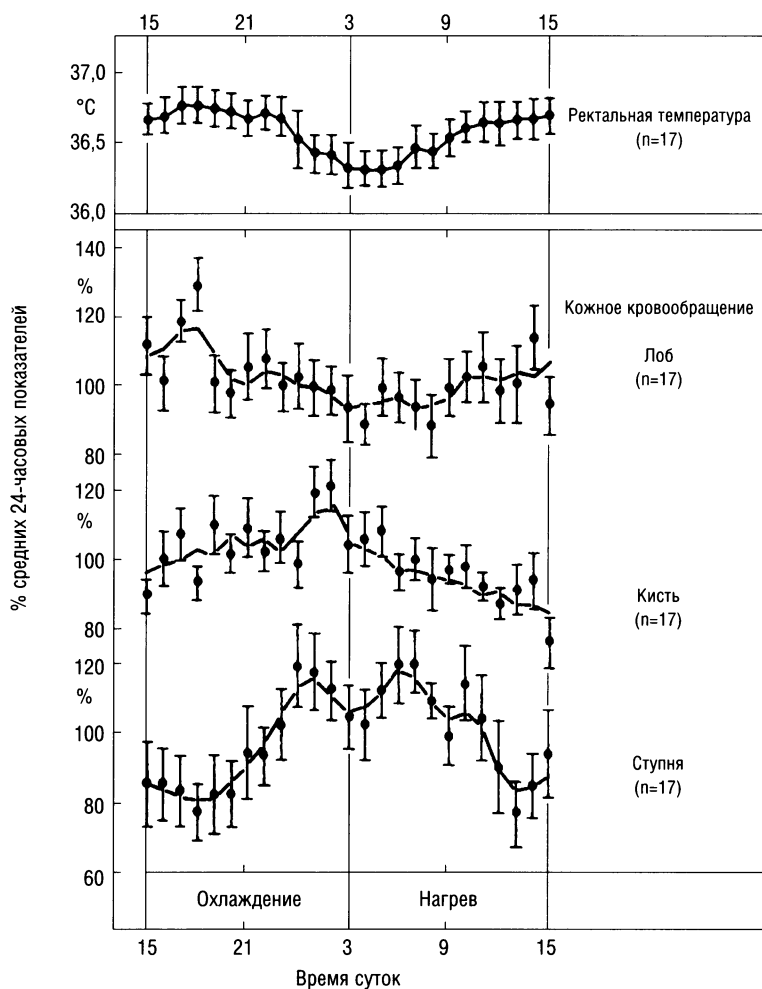
Суточный ритм (циркадианный ритм)

Температура тела и терморегуляция

**Температура
как важнейший параметр
суточного переключения**

Суточные колебания температуры тела относятся к самым ранним результатам хронобиологических исследований. Суточная кривая температуры тела (☐ 36) может служить основным параметром циркадианных переключений в организме. Он преимущественно является результатом спонтанной суточной тенденции к смене терморегуляции, особенно физической терморегуляции при выделении тепла организмом. Измерения кожной температуры и интенсивности кожного кровотока в различных частях тела показали, что в период между 3 и 15 часами повышение базальной температуры теплоотдача, особенно с поверхности конечностей, снижается, т.е. наблюдается физический **нагрев** тела. Напротив, во второй половине дня до 3 часов ночи отмечается повышенная теплоотдача, снижающая базальную температуру (так называемая **фаза охлаждения**) (110). Метаболические процессы также характеризуются подобными изменениями, при этом фаза нагрева соответствует активации метаболизма (☐ 37).

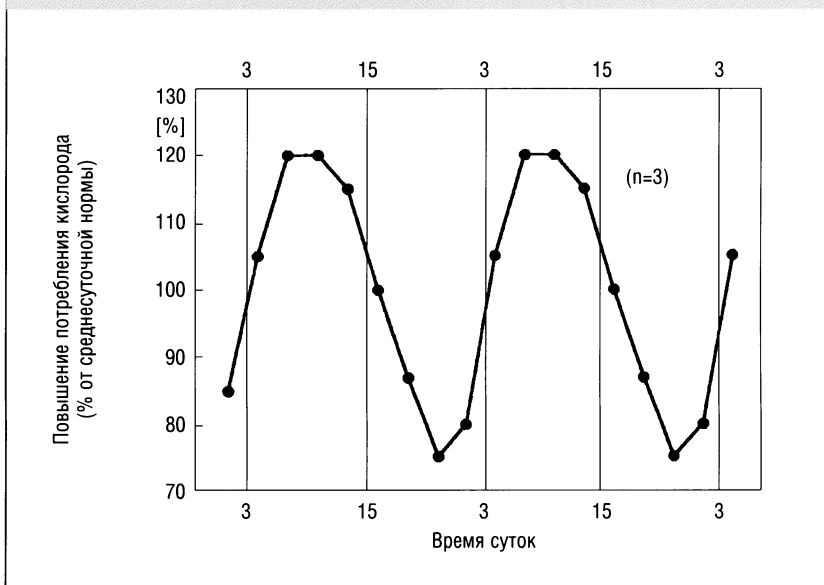
36. Средние показатели кожного кровообращения на лбу, на кисти руки и на ступне ноги у 17 пробандов в одинаковых условиях покоя в климатической камере с контролем суточных колебаний ректальной температуры. Представленные графики являются результатом средних величин. Вертикальные отрезки обозначают доверительный интервал (Damm, 1974)



Как показывают графики (👁 36), процессы в конечностях конгруэнтны суточным переключениям терморегуляции. Изменения температуры и кровообращения в коже на лбу совпадают с ходом базальной температуры. Эти регионы ведут себя в данном случае как регулируемое «ядро тела» (1, 2).

Терморегуляция не находится в состоянии статистического равновесия, а ритмично меняется в течение суток, следуя двум различным тенденциям регуляции. Общепринятую теорию

37. Среднесуточные колебания специфических динамических реакций после тестовых приемов пищи (Hildebrandt, 1985)



Гомеостаз и гомеодинамика

гомеостаза следует заменить на концепцию **гомеодинамики** (88, 161). Практическое значение этой концепции становится понятно, если сопоставить ответ на термическое раздражение в различное время суток. На 38 показаны три графика, согласно которым максимальная чувствительность к холоду отмечается в середине суточной фазы нагрева около 9 часов, а три нижних графика показывают, что максимальный ответ на тепловое воздействие приходится на середину фазы охлаждения, на 21 час (1, 2, 14, 124).

Функции сердечно-сосудистой системы

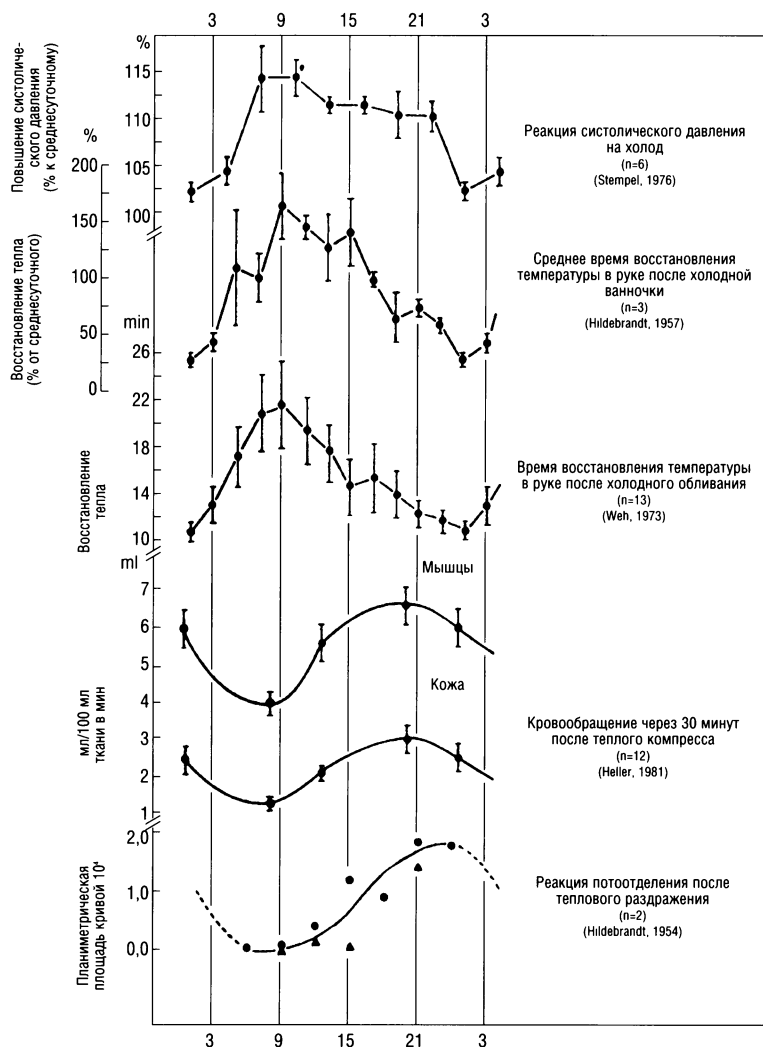
В условиях покоя

Наиболее доступные для оценки и анализа параметры сердечно-сосудистой деятельности – пульс и артериальное давление, которые можно получать, не нарушая покой пробанда, в том числе аутометрически. Проведенный семинарский практикум на 12 пробандах привел к результатам, показанным на 39. Средний суточный характер ЧСС соответствует литературным данным, как по фазам, так и по средней амплитуде в условиях покоя. Средние суточные колебания систолического и диастолического давления также совпадают с имеющимися литературными данными о здоровых пробандах (116, 217, 321).

Это особенно примечательно, так как артериальное давление и пульс во многом определяются поведением (максимирование).



38. Сверху вниз: среднесуточные колебания реакции систолического давления на холод; скорости восстановления тепла в конечности после холодной ванночки (15°C, 5 мин.); скорости восстановления тепла после обливания по Кнайппу; реакции кровообращения в мышцах и коже голени после теплого компресса; реакции потоотделения на коже лба после стандартного теплового раздражения. Вертикальные отрезки обозначают доверительный интервал (Hildebrandt, 1986)



Суточные колебания систолического и диастолического давления в контролируемых условиях и при использовании седативных препаратов остаются на одинаковой амплитуде и не являются следствием маскирования (323).

Эрготропная фаза биологического суточного ритма совпадает с повышением систолического давления и (с соответствующим сдвигом по фазе) снижением диастолического, поэто-

му итоговые суточные изменения амплитуды давления (как и систолического давления) достигают минимума ранним утром, а максимума – в послеобеденное время (■ 39).

В положении стоя суточные колебания частоты пульса, систолического давления и амплитуды давления в принципе сохраняются, однако амплитуда будет менее выражена. Сглаженные суточные колебания диастолического давления указывают на изменение фаз (■ 40).

Деятельность системы кровообращения (в том числе объем прокачиваемой в единицу времени крови) может рассматриваться как производное от амплитуды артериального давления и частоты сердечных сокращений. Среднесуточные показатели, замеренные в положении лежа, представлены на ■ 41. Здесь четко видно, что с ростом эрготропии (эргофазы) нарастает и производительность сосудистой системы, ослабевающая при переходе в трофотропную половину суток (трофофазу).

**Эргофаза
и трофофаза**

Помимо этого, можно получить достоверную информацию и о потреблении сердцем кислорода (280, 311). Речь идет о производном из систолического давления и частоты сердечных сокращений, который в литературе часто используется для характеристики симпатической деятельности сердца и сердечного метаболизма. На групповом опыте, проведенном в рамках семинара, было показано четкое переключение вегетативной регуляции в течение суток (■ 41), при этом сердечно-сосудистая деятельность нарастает в промежутке между 3 и 15 часами, снижаясь во второй половине дня.

Эти данные подтверждаются и результатами нашей рабочей группы, которая в строго контролируемых условиях на 8 пробах изучила показали динамики кровотока и работы сердца (■ 42).

Представленные переключения в работе сердечно-сосудистой системы в течение суток четко демонстрируют, что суточный (циркадианный) ритм является проявлением обеих основных жизненных тенденций – работы и отдыха.

Ортостатическая регуляция кровообращения

Знания о суточных колебаниях ортостатической регуляции кровообращения представляют не только теоретический, но и практический интерес, например, для оценки нагрузки на систему кровообращения у некоторых категорий профессий. В частности, известно, что ортостатически обусловленный коллапс у операторов машин, как и у пробандов в экспериментах, подвержен выраженным суточным колебаниям (218, 258).

Указанные обстоятельства просто проиллюстрировать с использованием стандартных контрольных методов, ограниченных по времени, при которых пробанд находится в положении стоя (они описаны в литературе). Для оценки переключения ортостатической регуляции достаточно использовать сравнительные измерения жизненной емкости; а для измерений кровенаполнения периферических сосудов понадобятся более сложные методики (плетизмография и пр.).

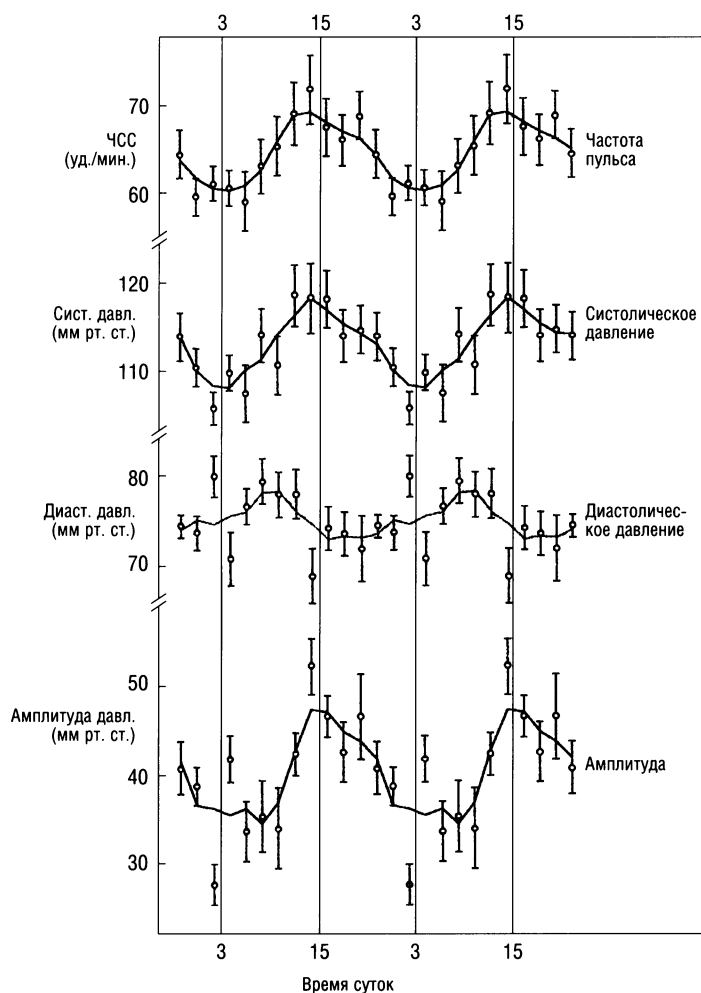
Суточные колебания рассматриваемых показателей представлены на  43. Обнаруженные в рамках 24-часовых экспериментов изменения частоты сердечных сокращений после вставания (на 20-й минуте) показывают выраженный максимум в утренней эргофазе, в то время как минимум характерен для трофофазы около полуночи. Усредненная кривая графика позволяет распознать в рамках суточных колебаний 12- и 6-часовые периоды, характерные для реактивных состояний (158). В литературе также имеются указания на суточные изменения ортостатически обусловленных повышений объема крови, проходящего в течение минуты через сердце, а также на колебания объема крови в ногах в экспериментах в положении стоя (подробнее см.  43).

Особый интерес для нас представляют данные о колебаниях артериального давления при ортостатических нагрузках. Членами общества хронобиологии и хрономедицины были проведены 10-минутные систематические опыты, при которых измерения проводились на 2-й, 4-й и 6-й минутах стояния. Ортостатические колебания систолического и диастолического давления, а также амплитуда представлены на  44 (286).

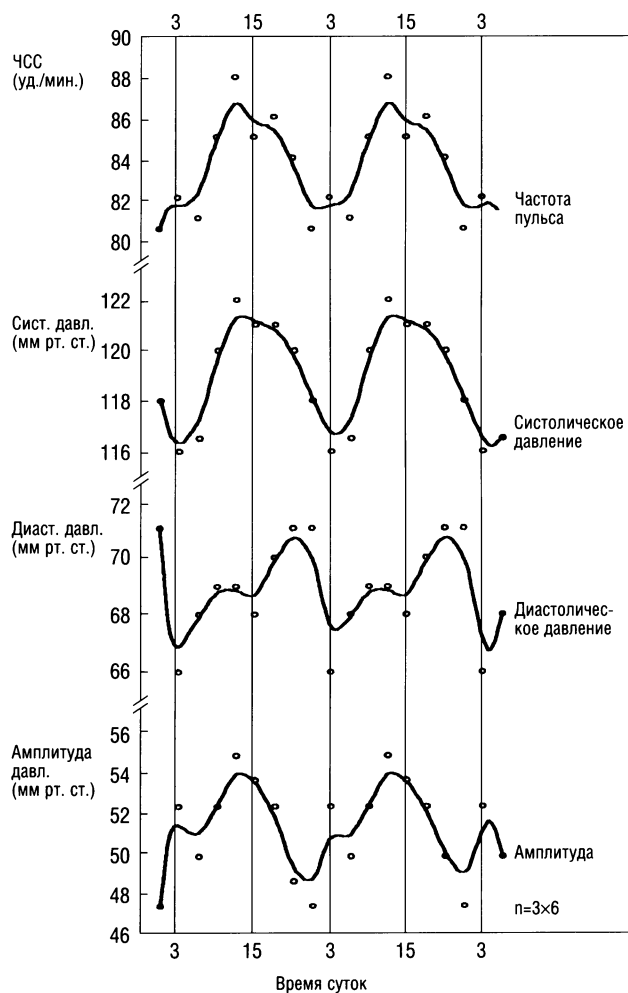
Функции дыхания

Средние суточные колебания частоты дыхания представлены на  45 по результатам работы семинарской группы из города Грац (Австрия), а также литературным данным (с участием 50 пробандов). При этом (абстрагируясь от некоторых различий в базисном уровне) мы видим четкое совпадение обоих графиков, что доказывает, что используемая простая методика измерения частоты дыхания дает не менее точные результаты. Частота дыхания находится в трофотропной фазе с 15 часов до 3 часов ночи, достигая в этот момент своего минимума, после чего начинает возрастать в эрготропной половине дня.

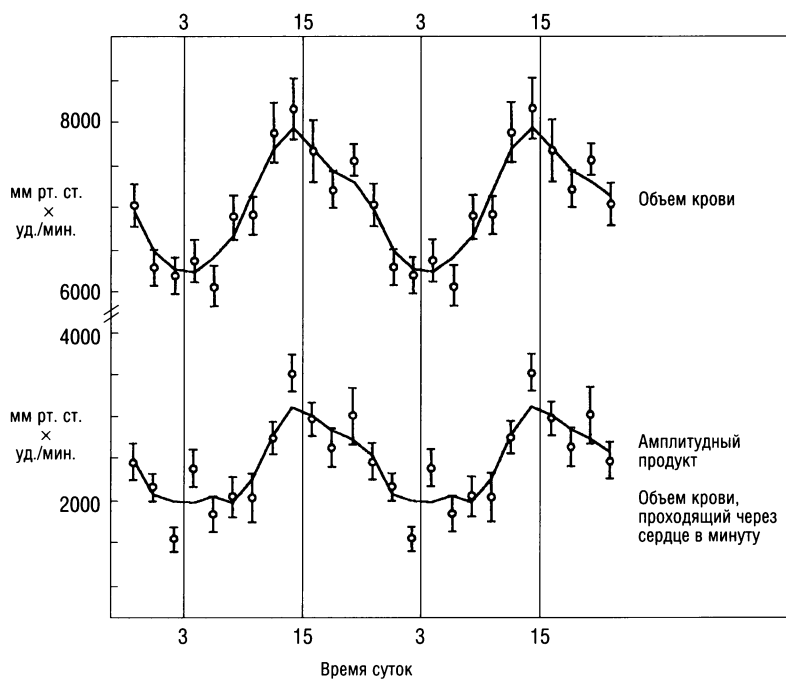
Особого внимания заслуживают исследования индивидуальной вариативности частоты дыхания в течение суток. График на  45 демонстрирует выраженный минимум групповых показателей ночью около 3 часов. Этот результат соответствует многочисленным литературным данным, согласно кото-



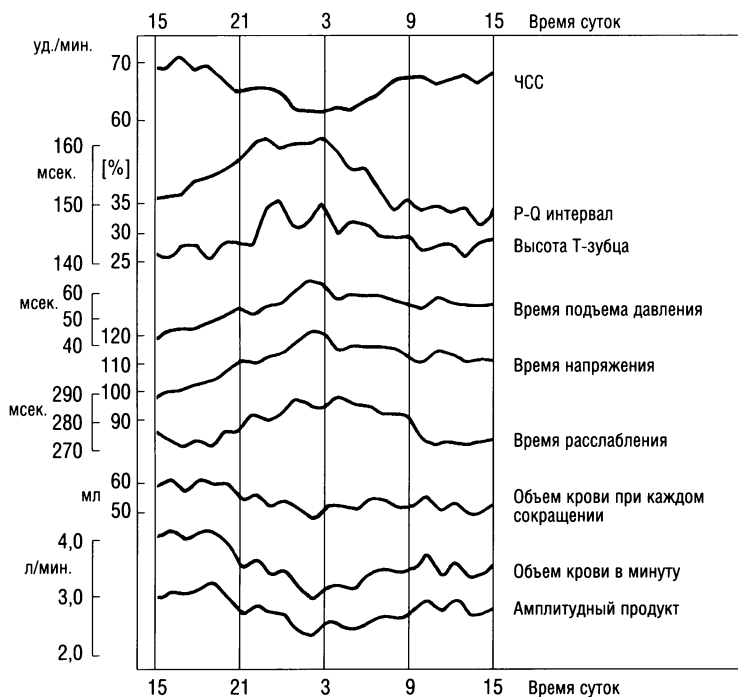
39. Средние суточные колебания частоты пульса и показателей артериального давления в положении лежа (по данным семинарского исследования на 12 здоровых пробах). Представлены отклонения от средних показателей



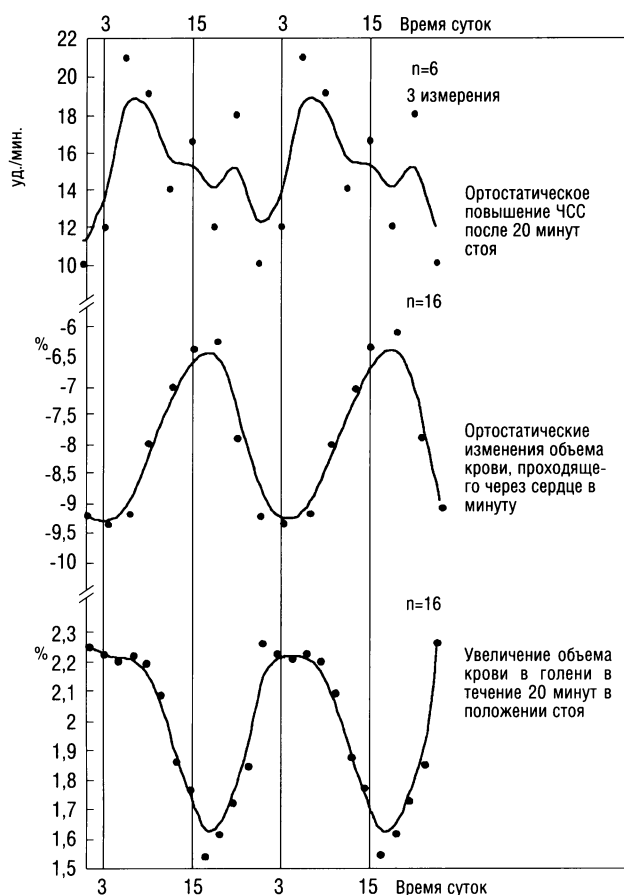
40. Средние суточные колебания частоты пульса и показателей артериального давления в положении стоя у 6 здоровых пробах (по данным Vauti, 1983)



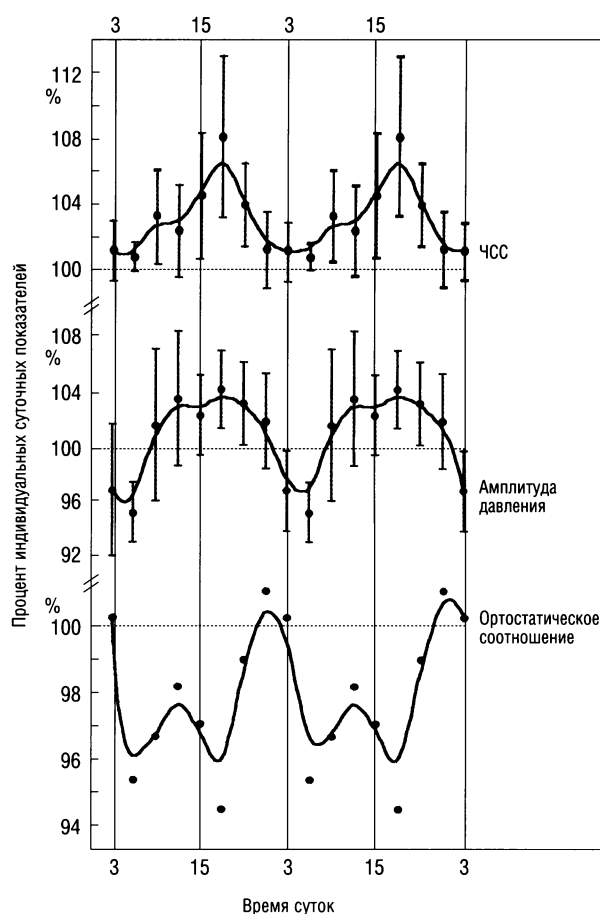
41. Средние суточные колебания объема крови, проходящего через сердце, а также амплитудные показатели у 12 здоровых пробах (в рамках эксперимента)



42. Средние суточные колебания различных гемодинамических показателей у 8 здоровых пробандов в условиях покоя (Hildebrandt, Engelbertz, 1953)



43. Средние суточные колебания увеличения частоты сердечных сокращений в положении стоя (в течение 20 минут), вверху (Vaum, 1985); колебания ортостатических изменений объема крови, проходящего через сердце в минуту, в середине (Klein, 1966); колебания увеличения объема крови в голени в течение 20 минут в положении стоя, внизу (Riesck, 1973). Представленные графики составлены по усредненным показателям

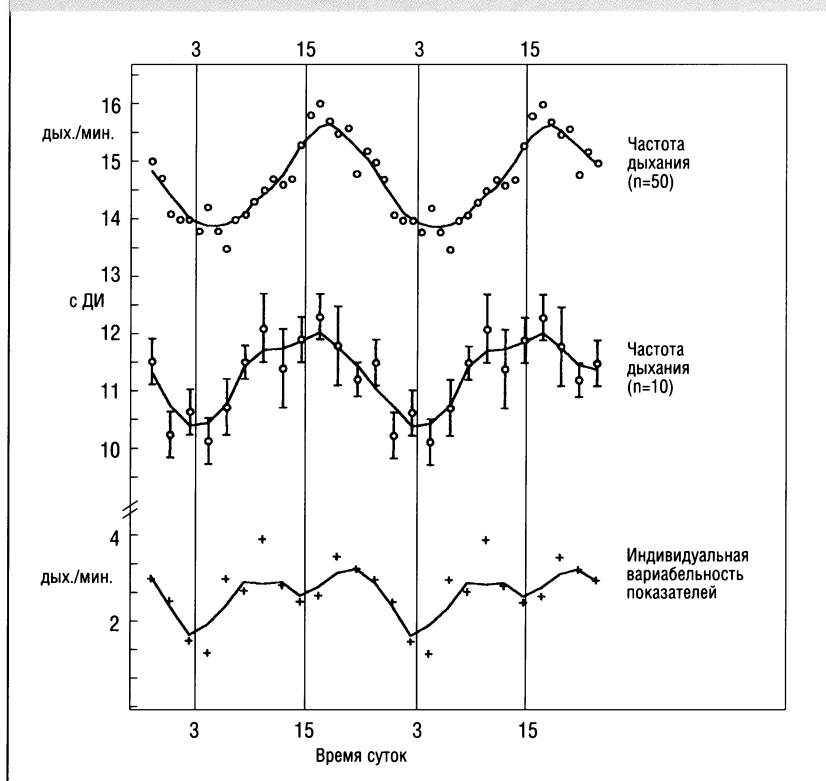


44. Средние суточные колебания частоты сердечных сокращений, амплитуды давления и ортостатического соотношения (Weckenmann, 1973) в экспериментах в положении стоя (по данным Rülmann, 1997)

рым индивидуальные суточные колебания зависят от средней частоты дыхания в течение 24 часов (109, 114). В среднем высокая частота дыхания ночью снижается, достигая минимума в 3 часа ночи; а в среднем низкая частота дыхания ночью может даже возрастать, достигая к 3 часам максимального показателя. Тем не менее, суммируя полученные индивидуальные данные, мы получаем общий минимум частоты дыхания в 3 часа ночи. Этот временной отрезок с наименьшей частотой дыхания является отрезком с наилучшей корреляцией между частотой дыхания и пульса (■ 46), соответствуя оптимальному экономическому состоянию организма.

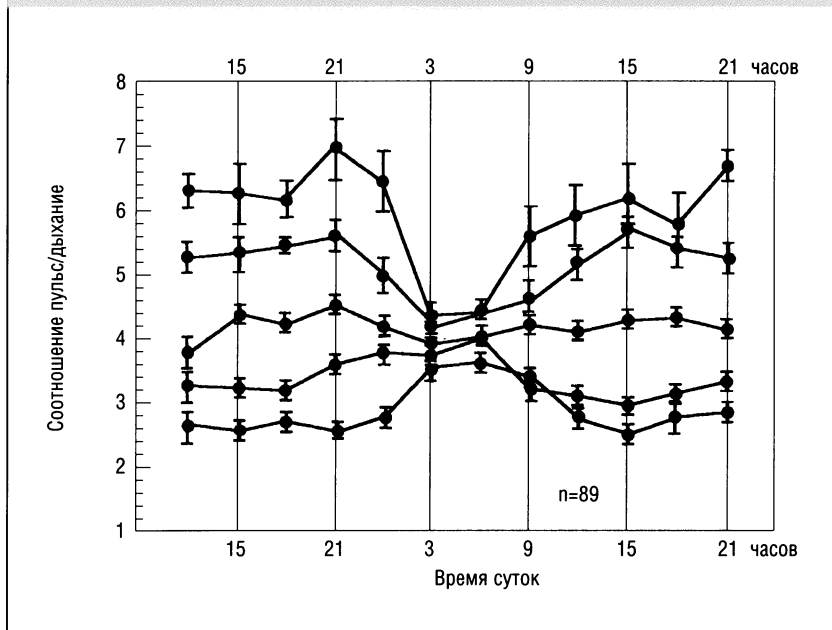


45. Средние суточные колебания частоты дыхания у 50 здоровых пробандов в положении лежа (Buck, 1984), у 10 пробандов в рамках семинарского занятия, а также их индивидуальная вариабельность



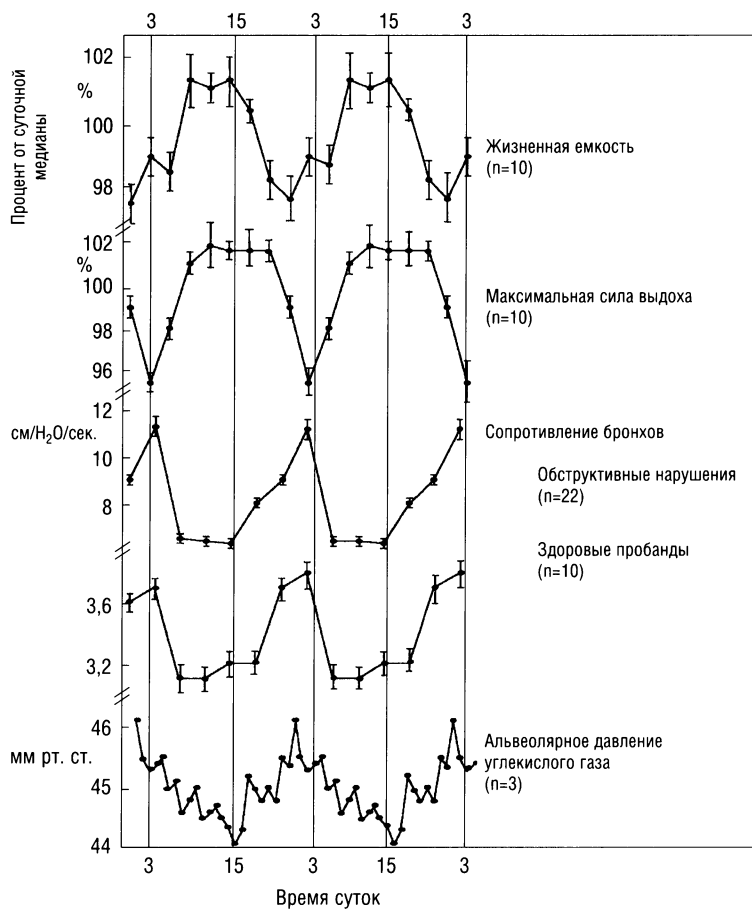
Ритмические суточные изменения жизненной емкости измерять очень просто (с использованием обычного спирометра). На ■ 47 на верхнем графике представлены результаты суточных измерений на 10 молодых здоровых пробандах. Жизненная емкость снижается в трофофазе, достигая минимума к 3 часам ночи, чтобы увеличиться до максимума в утренней эрготропной фазе. В целом, график имеет четкую форму синусоиды с короткой периодичностью.

- 46.** Средние суточные колебания соотношения пульс/дыхание у 89 здоровых пробандов, которые по результатам 24-часовых измерений были разделены на 5 подгрупп. Представлены ДИ для каждой группы на момент измерения. Четко видна выраженная нормализация соотношения в ночное время между 3 и 6 часами, которое характерно независимо от дневных показателей (по Pöhlmann, Hildebrandt, 1983)



Также важные данные для оценки дыхательных функций дают результаты измерений максимальной емкости легких при выдохе. При этом может определяться как максимальная емкость выдыхаемого потока (при помощи пневмометра, 118), так и ограниченная по времени мощность выдоха (179, 320). Полученные результаты позволяют делать выводы о характеристиках бронхов и имеют практическое значение при оценке обструктивных заболеваний дыхательных путей. По этой причине хотя бы один из этих параметров должен учитываться при проведении практических экспериментов. Представленные на **47** графики максимальной силы выдоха являются весьма показательными, а сбор этой информации – наиболее простым. Сопротивление бронхов достигает максимума к 3 часам ночи (т.е. объем максимального выдоха достигает минимума), когда наблюдается общая вегетативная тенденция к трофотропии. А это объясняет частые астматические приступы по ночам с точки зрения хронобиологии. При выборе стратегии медикаментозного лечения обязательно нужно учитывать эти суточные колебания.

47. Средние суточные изменения жизненной емкости и максимальной силы выдоха у здоровых пробандов (Кноерчен, 1974), а также суточные колебания сопротивляемости бронхов у здоровых пробандов и пациентов с обструктивными заболеваниями бронхов (Wylicil, Weber, 1969) и средние колебания альвеолярного парциального давления углекислого газа у здоровых пробандов в условиях покоя (Raschke, 1987)



Определение сопротивления бронхов возможно при достаточно высоких затратах. Взятые из литературных источников графики на **47** подтверждают ожидаемые суточные колебания этих показателей, однако эти же данные можно получить и с существенно меньшими затратами.

Суточные колебания параметров дыхания ведут к выраженным изменениям соотношения различных газов в легких. В качестве примера мы приводим суточные изменения парциального давления углекислого газа (см. **47**). Ночное повышение парциального давления показывает, что ночью снижается чувствительность дыхательного центра к этому соединению; данный результат подтверждается и специальными лабораторными исследованиями.

Пищеварение и метаболизм

Хронобиология пищеварительных и метаболических функций предлагает многочисленные интересные, но в то же время практические аспекты, однако необходимые исследования требуют существенных усилий и затрат. Мы в большинстве случаев опираемся на литературные источники, чтобы показать, что и эти функции подвержены суточным колебаниям, воздействию циркадианных ритмов. Сам факт, что пищу мы принимаем не все 24 часа, а прерываемся на ночной сон, требует особого внимания. Ввиду выраженного влияния приемов пищи на общую вегетативную ситуацию нужно провести маскирующие мероприятия: прием пищи через небольшие промежутки времени равными порциями и с небольшим количеством белка, чтобы снизить специфическое динамическое повышение метаболизма. В качестве оптимальных нами признаны прием каждые 2, 3 или 4 часа небольших порций ванильного пудинга, приготовленного из обезжиренного молока, с яблочным муссом. Напитки (чай, соки, воду) также нужно принимать небольшими дозами через установленные промежутки времени.

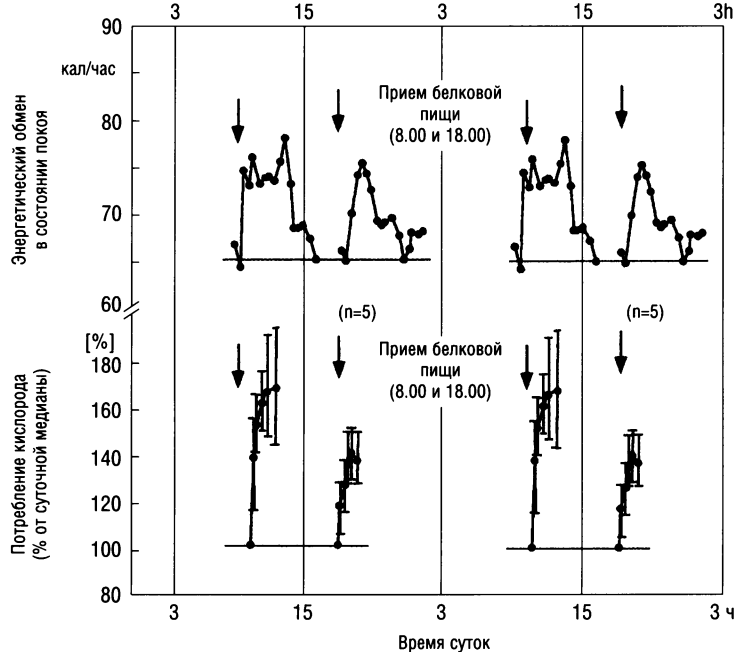
Питание как временной указатель

На  37 представлены суточные колебания специфического динамического действия тестового раздражения, которые показывают, что метаболизм достигает своего максимума в эрготропной фазе, в то время как через 12 часов, в трофотропной фазе он становится минимальным. Суточная амплитуда весьма значительна и подчеркивает необходимость приема пищи по определенному графику при всех исследованиях циркадианного ритма.

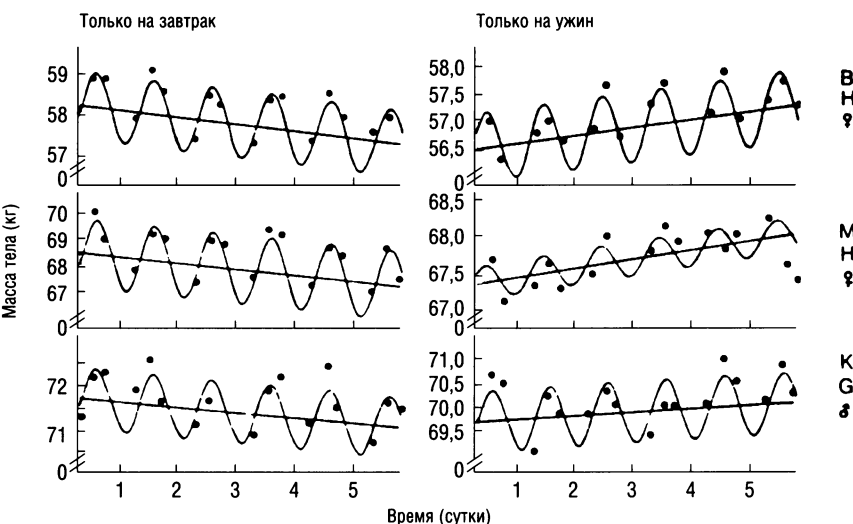
На  48 сопоставляются показатели активации метаболизма после утреннего и вечернего приема пищи в двух группах. Экспериментальные исследования только с утренним или вечерним приемом пищи на различиях в изменении массы тела подтверждают доминирующую роль суточных переключений метаболизма ( 49).

Секреция пищеварительных соков также подвержена значительным суточным колебаниям, знание которых имеет важное практическое значение и должно учитываться при проведении диагностики и терапии. При помощи простой техники измерений можно зафиксировать суточные колебания секреции слюны. Литературные данные по этому вопросу представлены на  50. Вместе с количеством секрета меняется и содержание белков, прежде всего, пtiалина; одновременно меняется и электропроводность (83).

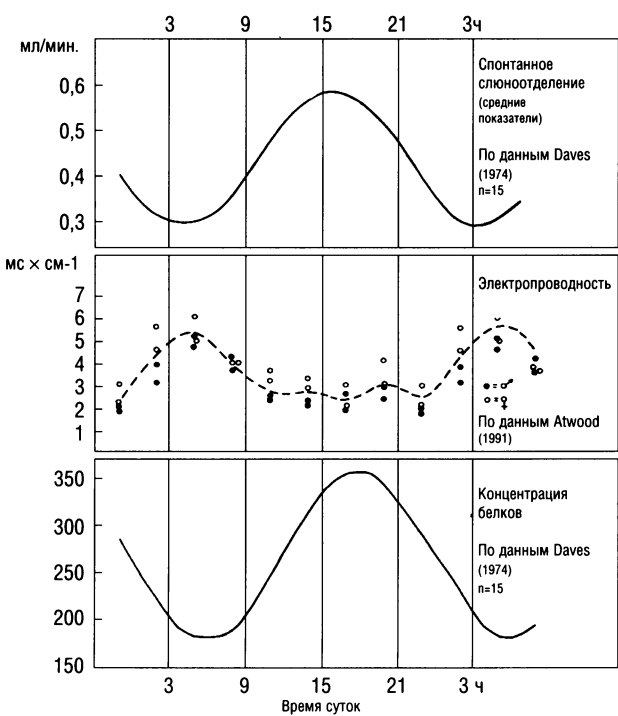
Особое медицинское значение приобретают суточные колебания секреции желудочного сока, количество которого существенно варьирует при некоторых заболеваниях. На  51 представлены изменения уровня секреции и базальные параметры pH у здоровых пробандов, а также соответствующие суточные колебания содержания гастрина.



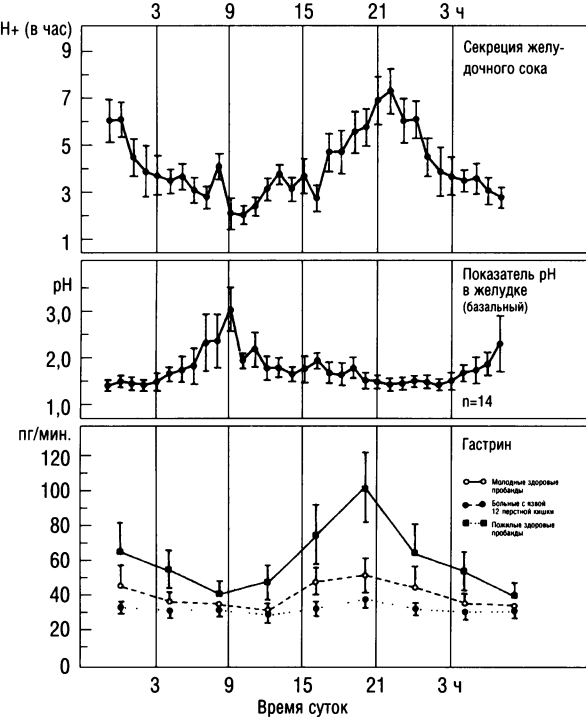
48. Среднее повышение энергетического обмена в состоянии покоя и потребления кислорода после приема равных порций белковой пищи в 10.00 и в 18.00 (Hildebrandt, 1986, вверху; Capani, 1984, внизу)



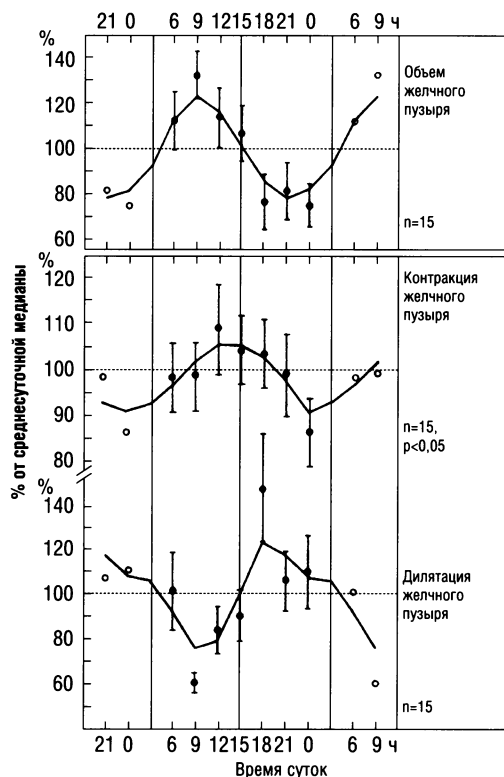
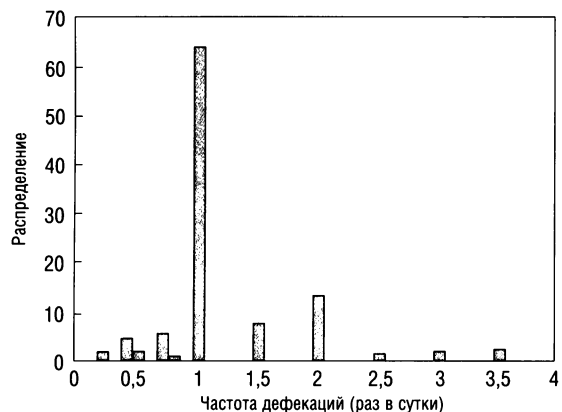
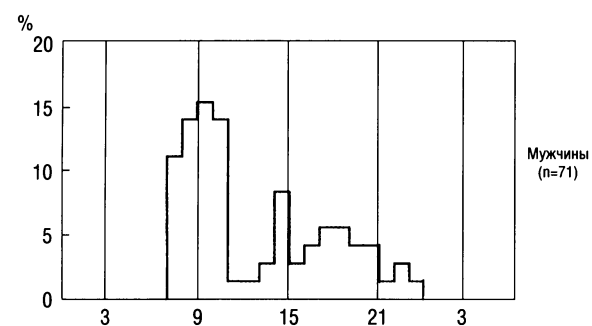
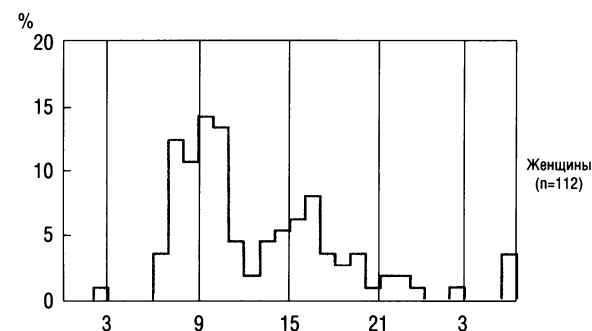
49. Индивидуальные изменения массы с представлением суточных колебаний на 3 здоровых пробандах, которые принимали пищу (2000 кал) только утром или вечером (Halberg, 1969)



50. Средние суточные колебания спонтанного слюноотделения здоровых пробандов (по данным Daves, 1974), а также ее электропроводности (Atwood, 1991) и концентрации белков в слюне (Daves, 1974)



51. Вверху: средние суточные изменения секреции желудочного сока у здоровых пробандов (Moore, Halfberg, 1987). В середине: суточные колебания базального уровня рН в желудке здоровых пробандов (по данным Moore, Goo, 1987). Внизу: средние суточные колебания содержания гастрин у здоровых пробандов (молодых и пожилых), а также у пациентов с язвой 12-перстной кишки (Tarquini, Vener, 1987). Отрезки представляют отклонения от средних показателей (Gutenbrunner, Hildebrandt, 1994)



52. Средние суточные колебания объема желчного пузыря, полученные при помощи УЗИ; значение сокращения желчного пузыря (спустя 15 минут после раздражения), а также последующая дилатация (Gutenbrunner, 1994)

53. Распределение частоты времени дефекации у мужчин и женщин (Kenner, 1995)

54. Распределение индивидуального количества дефекаций в сутки у здоровых пробандов (Kenner, 1995)

Хронобиология желчного пузыря

Для оценки деятельности желчного пузыря также необходимы знания хронобиологии. Как наполнение желчного пузыря в состоянии покоя, так и его контракция в ответ на раздражение и последующая дилатация демонстрируют выраженные суточные колебания (■ 52). Учет данных колебаний необходим при назначении диетических мероприятий для пациентов с заболеваниями желчного пузыря.

Временные колебания типичны и для дефекации. На ■ 53 представлены результаты опроса мужчин и женщин, которые несмотря на различные сопутствующие обстоятельства четко демонстрируют особенности вегетативного переключения в течение суток и время дефекации; наиболее распространенное количество дефекаций составляет 1 раз в сутки (■ 54; 43).

Функции почек, водный и электролитный баланс

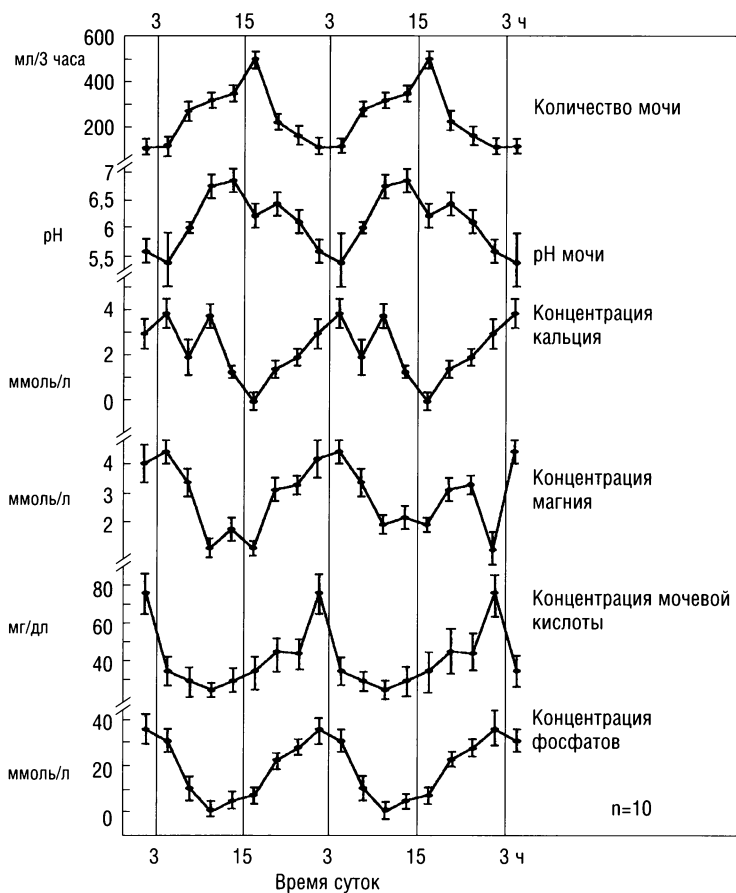
Учитывая простоту методов изучения этой темы, исследования деятельности почек должны стать основой многих хронобиологических исследований. Основная предпосылка – точное распределение количества поступающей в организм в течение времени исследования жидкости, а также поддержание ритмичного приема пищи. Необходимо строго придерживаться сроков мочеиспускания (при суточных экспериментах – каждые 2 часа). При помощи катетеров можно гарантировать, что будет собрана и моча в прочие сроки мочеиспускания.

У пробанда можно замерить количество мочи и ее характеристики. Дополнительные данные можно получить путем замораживания мочи в специальных контейнерах и ее последующем анализе (например, так оценивается содержание электролитов, количество гормонов). Предварительные результаты (согласно собранным литературным данным) представлены на ■ 55.

Средние суточные колебания количества мочи (с характерными для здоровых пробандов снижениями количества по ночам) являются самыми первыми результатами исследований в нашей области, собранными специалистами. На ■ 55 представлены средние колебания количества мочи с минимумом в ночное время и максимумом в конце эрготропной фазы, что соответствует данным многочисленных исследователей (117, 217). Также многократно были подтверждены колебания удельного веса мочи и уровня кислотности. Возможно, следующим шагом в этом направлении будут фотометрические исследования.

Из различных компонентов мочи для нас наибольший интерес представляют те, которые способствуют формированию камней. Их суточная ритмика показывает, что их концентрация до-

55. Средние суточные колебания характеристик мочи у здоровых пробандов в постоянных условиях покоя в климатизированном помещении и при стандартном ритмичном питании (Gutenbrunner, 1989)



стигает максимума в ночное время. Результаты исследований камней из мочевого пузыря с суточными кольцами (**56**) подтверждают, что рост конкрементов идет преимущественно по ночам, и что профилактика мочекаменной болезни должна оказывать влияние на суточные колебания концентрации активирующих эти процессы субстанций в моче (83).

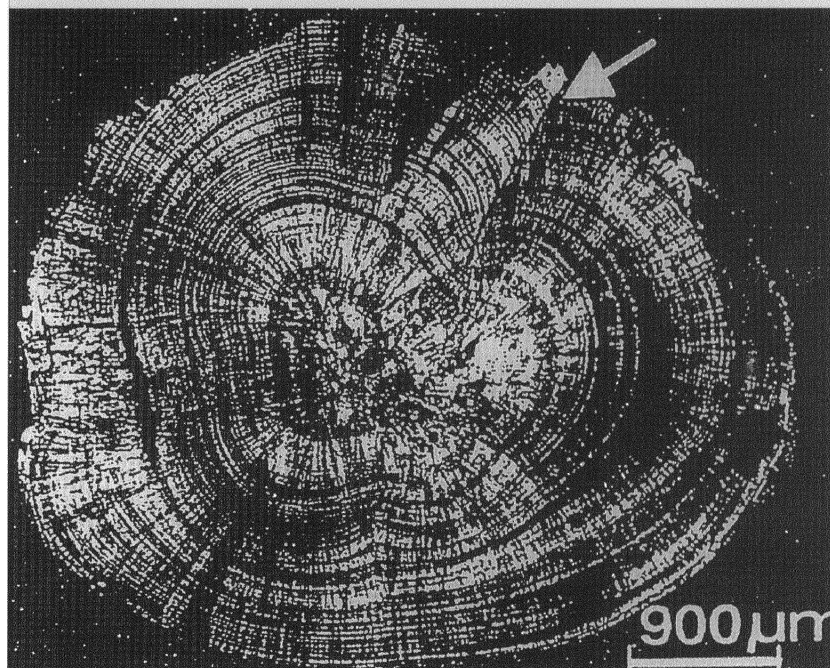
Также стоит отметить, что, используя только обычные тестовые полоски, можно увеличить объем собираемых хронобиологических данных.

Кровь

Клеточные компоненты

Выраженная вариабельность клеточных компонентов в циркулирующей крови известна давно. Подчиненность спонтанных колебаний суточным переключениям организма имеет

56. Пример слоистой структуры камня из мочевого пузыря (Schneider, 1985)



большое практическое значение. Многочисленные исследования (321) показывают сходные результаты.

Результаты, полученные членами нашего общества на здоровых пробандах (325), совпадают с результатами литературных данных, представленных на 57. Содержание эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит в первой половине дня характеризуются повышением и достигают максимума между 9 и 15 часами. Эти три параметра снижаются во второй половине дня и достигают минимума в конце трофофазы около 3 часов ночи. А суточные колебания лейкоцитов характеризуются обратным движением: снижение в середине эргофазы около 9 часов утра и максимальный рост в трофофазе.

Плотность крови и плазмы

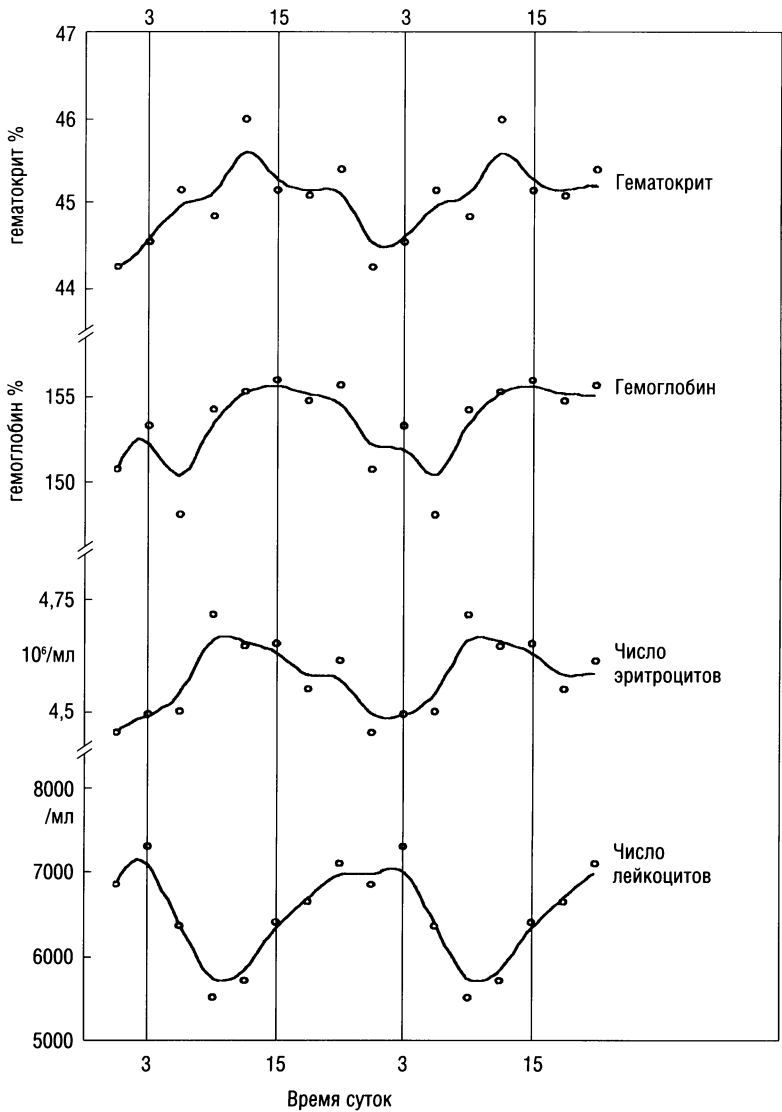
И физические характеристики крови подвержены выраженным суточным колебаниям. На 58 представлены средние суточные изменения плотности крови и плазмы в положении лежа и стоя у группы здоровых пробандов, полученные с помощью денситометра (325). Оба параметра увеличиваются в первой половине дня в эргофазе, снижаясь в трофофазе ранним утром, проявляя хорошо известную ночную гидремию крови (217). Обращает на себя внимание выраженная корреляция суточных ритмов с периодикой измерений в положении стоя.

Красные и белые тельца
противоположны с точки
зрения хронобиологии

Ночная
гидремия
крови

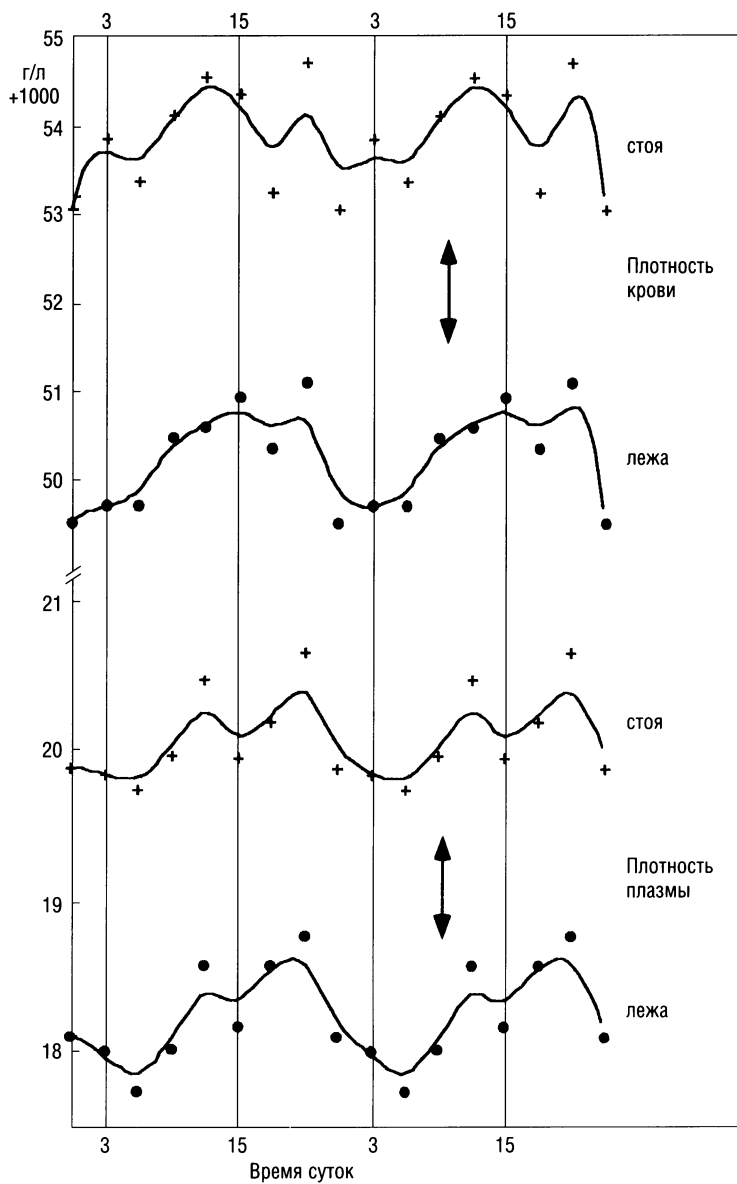


57. Средние суточные колебания гематокрита, содержания гемоглобина и числа эритроцитов и лейкоцитов в капиллярной крови 6 здоровых пробандов, каждый из которых участвовал в исследовании в течение трех суток. Представленные графики являются результатом средних показателей по группе (Vauti, 1985)





58. Средние суточные колебания показателей плотности крови и плазмы, измеренные денситометром в положении лежа и стоя у 6 здоровых пробандов (Vauti, 1985)



Физические возможности

Предварительные замечания

Параметры физической активности и производительности также связаны с суточными ритмами. Данные взаимосвязи можно выявить с помощью несложных кратковременных тестов и исследований. Однако длительные тесты с большой нагрузкой допустимы только в том случае, если между тестами предусмотрены длительные перерывы для восстановления. Например, эргометрические нагрузки до 100–120 Вт должны проводиться с интервалами не менее 2 часов, во время которых пробанды должны отдыхать. Оптимальный способ сбора данных – меняющиеся сроки с распределением по нескольким дням.

Мышечная сила

Измерения суточных колебаний мышечной силы можно проводить с короткими временными интервалами. На  59 представлены средние суточные колебания максимальной изометрической силы трех различных групп мышц на трех группах пробандов (усредненные). В результате был получен график с выраженной суточной амплитудой. Максимум наблюдается в 15 часов дня, минимум – в 3 часа ночи. Вероятно, существует тесная взаимосвязь и с психической работоспособностью, представленной на  61 (274), и со скоростью реакций.

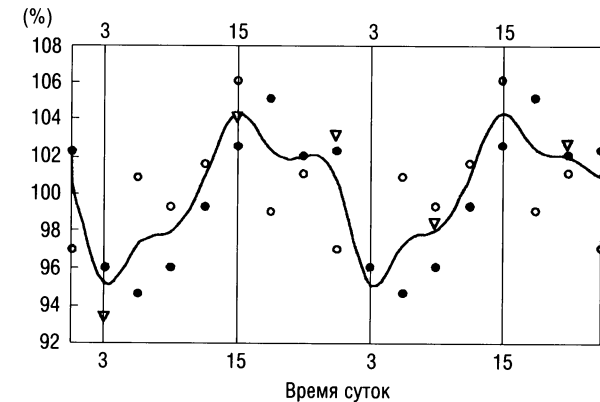
Максимум
мышечной силы
приходится на день

Выносливость

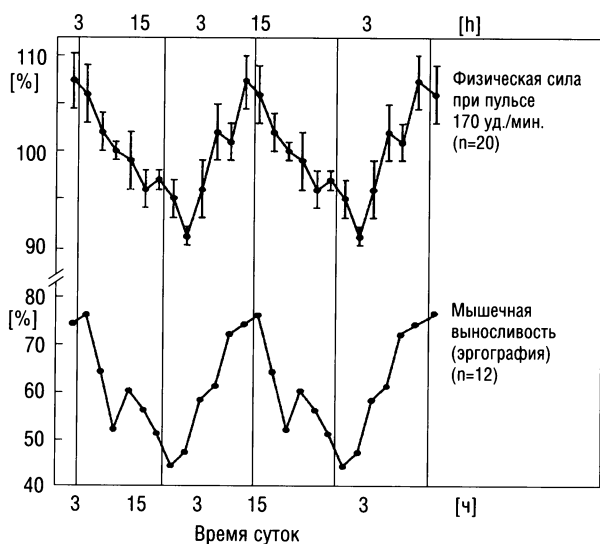
На  60 представлены результаты проверки выносливости на велоэргометре (330) в различное время суток; измерения проводились каждые 2 часа с паузами для отдыха и равномерным питанием в течение суток. В ходе теста был получен интересный результат, согласно которому максимальная выносливость была достигнута не днем, а ночью, около 3 часов. Минимальная выносливость отмечается днем, в послеобеденные часы. Сходные результаты приводятся и в литературе, описывающей длительные опыты со средней нагрузкой; исследования на выносливость с максимальной нагрузкой показали, что в данном случае никакого следования суточным ритмам выявлено не было (174, 346). Это связано с тем, что влияние вегетативного переключения проявляется только в диапазоне средних нагрузок. При экстремальных эрготропных нагрузках активируются автономные резервы, поэтому физиологические вегетативные колебания более не играют ведущей роли.

Максимум
выносливости
проявляется ночью

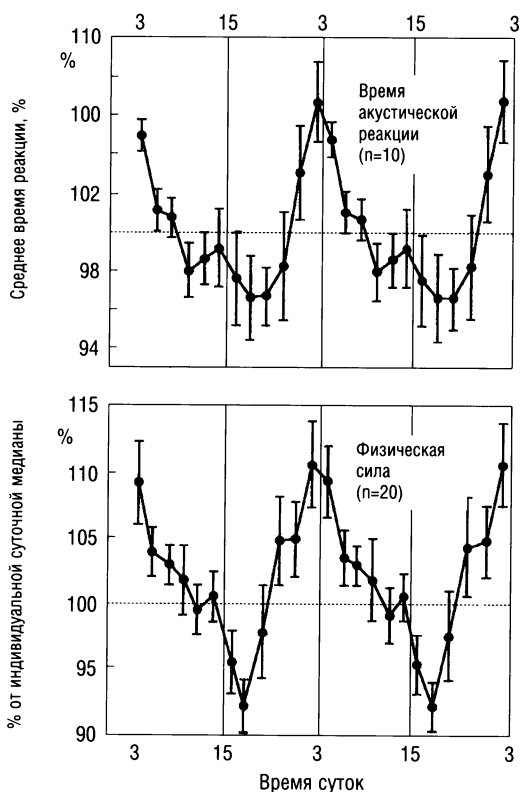
Сравнение суточных колебаний на  61, измеренное по времени реакций, позволяет распознать фазовые отношения обеих функциональных областей, имеющих практическое значе-



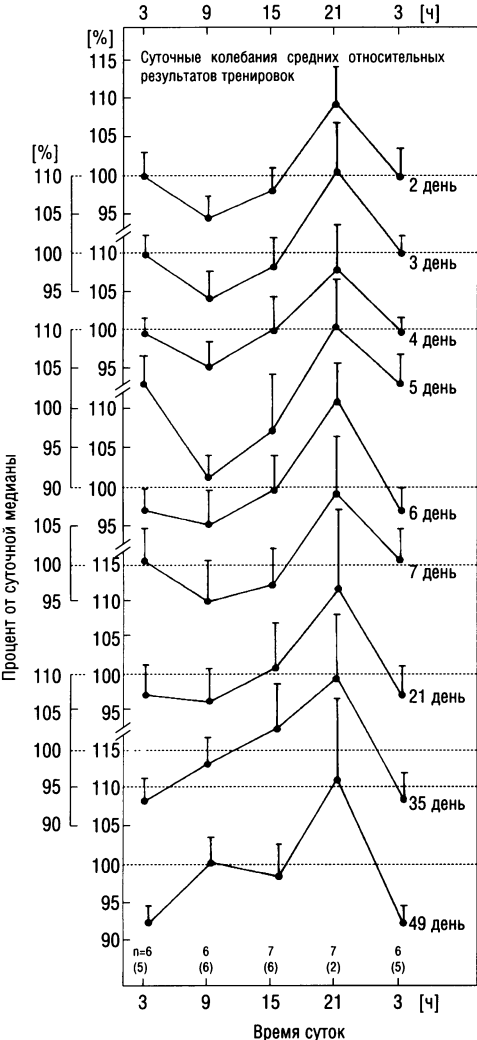
59. Средние суточные колебания изометрической мышечной силы в трех различных сериях экспериментов (Rieck, 1976)



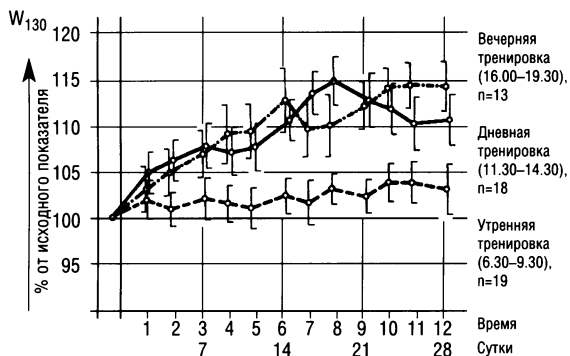
60. Вверху: средние суточные колебания физической силы (Wahlund, 1948) при пульсе 170 уд./мин. у 20 здоровых пробандов при 2-часовом контроле (Voigt, 1968). Внизу: средние суточные колебания мышечной выносливости на эргометре у 12 пробандов при 2-часовом контроле (Bochnik, 1958)



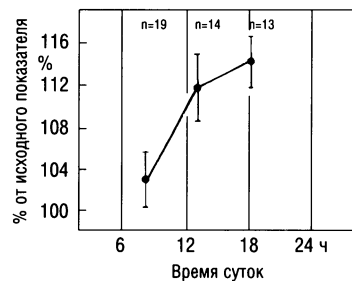
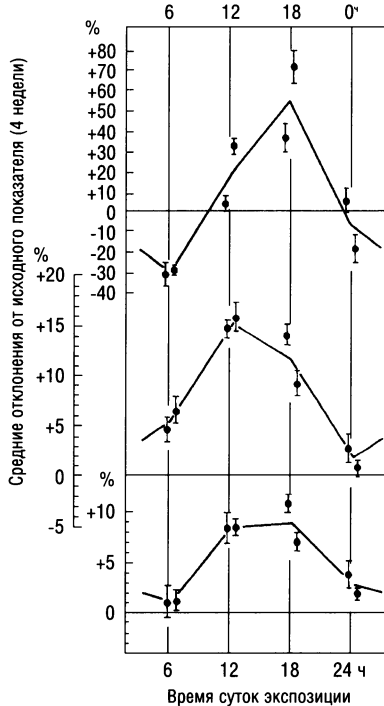
61. Сравнение средних суточных колебаний времени акустических реакций и физической силы при 170 уд./мин. Коэффициент корреляции для обоих графиков составляет $r=0,866$ ($p<0,001$) (Voigt, 1968)



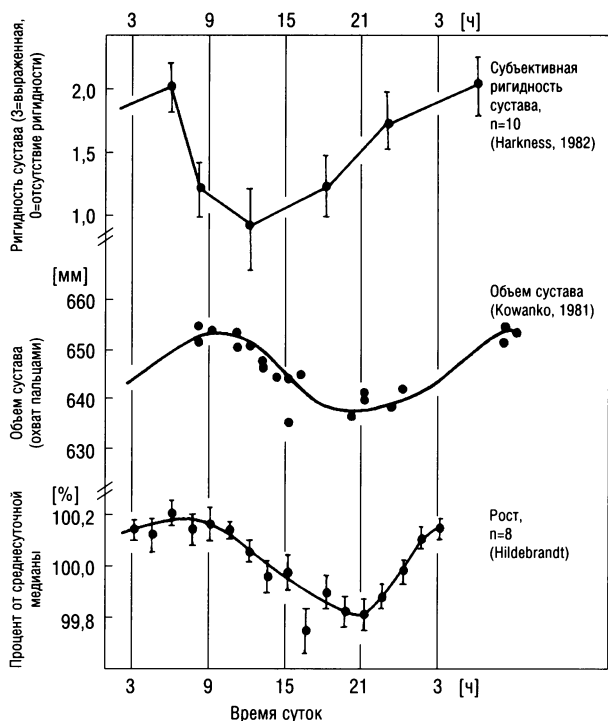
62. Суточные колебания средних относительных результатов тренировки (рост максимальной мышечной силы) во время и после 7-дневных изометрических мышечных тренировок в трех различных группах (в каждой по 4 пробанды). Тренировки проводились в 3, 9, 15 и 21 час. Для большей наглядности результаты тренировок в 3 часа ночи нанесены на график дважды (Hildebrandt, 1977)



63. Средние колебания физической выносливости во время 4-недельного тренировочного курса в трех группах здоровых пробандов, которые в разное время суток тренировались на беговой дорожке (Baier, Rompel, 1977)



64. Слева: средние изменения числа ретикулоцитов, эритроцитов и содержания гемоглобина на четвертой неделе пребывания в условиях низкого давления (на высоте 2000 м над уровнем моря) у двух пробандов в течение 6 суток (измерения проводились в 6.00, 12.00, 18.00 и 24.00; Heckmann, 1979). Справа: средние изменения физической работоспособности после 4-недельного курса длительных тренировок в различное время суток (Baier, Rompel, 1977)



65. Суточные колебания тургора соединительной ткани, представленная на основе субъективного ощущения ригидности, объема сустава и роста (по данным различных авторов, опубликовано в Hildebrandt, 1988)

**Ночная работа
нарушает
упорядоченность
фаз**

ние. Максимум выносливости, приходящийся на трофотропные установки вегетативной нервной системы ночью, защищается от истощения с помощью минимальной психической активности в этот период, чтобы гарантировать отдых и восстановление по ночам. Нарушение порядка следования фаз, вызванное ночной работой, приводит к дефициту отдыха и к десинхронизации циркадианных ритмов (125, 134). Проверка выносливости отдельных групп мышц при односторонней динамической нагрузке уже подтвердила физиологический ночной максимум физической выносливости (24;  60).

Действие тренировки

При помощи длительных наблюдений в особых случаях (спортивная медицина и пр.) можно выявить суточные колебания мышечной силы и выносливости, например путем соответствующего упорядочивания тренировок и последующего контроля адаптивных изменений.

На  62 представлен рост показателей прироста силы при изометрических мышечных тренировках в 4 различных группах, которые тренировались в течение 7 дней подряд в разное время суток. Контроль велся до 49 дня (81).

 63 иллюстрирует рост выносливости при одинаковых тренировках на беговой дорожке (эргометре), при этом максимум работоспособности приходился на послеобеденное время и первые вечерние часы (19). Сходные результаты были отмечены и при тренировках у пациентов с инфарктом миокарда, возобновивших занятия на ранних стадиях реабилитации (45).

Так как адаптогенным стимулом длительных тренировок является недостаток кислорода, в этой связи нам интересно то обстоятельство, что при недостатке кислорода в камере с пониженным давлением в 4 различных группах максимум эритропоэтических реакций был отмечен после полудня и в начале вечера ( 104, 187).

Рост, тургор соединительной ткани

Комплексность суточных колебательных переключений позволяет нам говорить о том, что практически отсутствуют какие-либо функции организма, не связанные с ними. Однако для изучения и последующего анализа мы выбираем те из них, которые достаточно легко измерить, и которые имеют важное практическое значение.

На  65 представлены средние значения измерений роста в течение 24 часов. Результаты, полученные при проведении измерений стоя, показывают максимум в утренние часы, постепенно уменьшаясь с течением дня (150). Предположение,

**Суточные колебания
эритропоэза**

что на результатах сказывается ортостатическая нагрузка, приходящаяся на межпозвонковые диски, нужно сразу же опровергнуть (336): между измерениями все пробанды должны были находиться в положении лежа. Существуют и другие доказательства того, что речь в данном случае идет о спонтанных суточных колебаниях тургора соединительной ткани: например, изменения объема суставов пальцев, не подверженных ортостатическим нагрузкам, имеют ту же ритмику. Известная врачам утренняя ригидность суставов у больных ревматическими заболеваниями протекает в обратном направлении, что также позволяет говорить о суточной ритмике отечных состояний всей соединительной ткани.

Психические характеристики и органы чувств

Предварительные замечания

Среди всех суточных переключений самым заметным феноменом является спонтанная смена сна-бодрствования. Степень свободы у этого симптома существенно больше (например, дневной сон), чем у вегетативных показателей (349, 350). До сих пор продолжается дискуссия о том, является ли ритм сна-бодрствования, сохраняющийся и в экспериментах с полной изоляцией, регулируемым специальным «осцилятором», который в большей или меньшей степени связан с ритмом вегетативных переключений (26, 27, 40, 342).

Проводимые при хронобиологических исследованиях протоколы сна могут быть нарушены аутометрическим участием пробандов в определенные протоколом сроки. Наиболее значимые результаты дает измерение степени усталости, субъективной реакционной готовности, потребности во сне по заранее заданной шкале. Впоследствии можно сопоставить результаты таких исследований и данные литературы. Эти данные могут быть дополнены аппаратными объективными исследованиями (302).

Время реакции, внимательность, сенсомоторная координация

Объективная оценка суточного состояния реакционной готовности (реактивности) может быть проведена с помощью простого теста на падение линейки. На  66 представлены результаты такого теста, проведенные на группе пробандов в течение 24 часов, в сравнении с более сложными и затратными тестами измерения акустических реакций. Сравнение показывает сходные показатели, включая суточную амплитуду. Максимум времени реакции (т.е. минимум реакционной готовности) в обоих опытах приходится на 3 часа ночи.

Регуляция ритма сна-пробуждения специальным осцилятором?

Время реакции определяется внимательностью

Максимум
около полудня

Моторная и сенсомоторная координация проверяется в практических тестах с лабиринтом, а также в тестах слежения за целью (ротаторные тесты). Результаты представлены на **■ 66**. Все исследования демонстрируют ночное падение внимательности в узком интервале около 3 часов ночи и максимум в течение длительного периода около полудня.

Деятельность головного мозга: внимательность, способность к счислению (тест Дюкера)

Ультрадианные
изменения латерализации
центрального кровотока

Различные параметры деятельности головного мозга из-за сильной зависимости от уровня внимательности подвержены аналогичным суточным ритмическим колебаниям. В литературе указывается на колебания внимательности и способности к счислению. Сходные данные можно получить в результате простых тестов (**■ 67**; 63, 64, 65). В настоящее время обсуждаются возможности влияния ультрадианных смен латерализации кровотока в головном мозге (и латерализации носового дыхания) и связанных с ними изменений на деятельность головного мозга (296).

Органы чувств: острота зрения, чувствительность к боли, плацебо-эффект

Проверка сенсомоторных способностей позволяет понять, насколько афферентно-сенсорные компоненты участвуют в суточных колебаниях. В рамках практических исследований можно проконтролировать остроту зрения и чувствительность к боли в течение суток.

Колебания
афферентно-сенсорных
функций

В верхней части **■ 68** приводятся результаты тестов на остроту зрения; они сопоставляются с данными литературы, которые получены не в суточных тестах, а в результате измерений с недельными перерывами между ними. Результаты этих тестов в общем совпадают. Ночные минимумы обоих графиков приходятся на 3 часа ночи, суточный максимум – на период между 12 и 16 часами. Некоторое «забегание» фаз может быть обусловлено различными причинами, которые связаны как с различными методами исследований, так и с индивидуальными различиями циркадианных фаз («совы», «жаворонки»).

На **■ 69** представлены средние суточные колебания в тех же группах пробандов, показывающие изменения *эпикритической* (при уколе иглой) чувствительности подушечки пальца. Суточный максимум порога чувствительности (т.е. сниженная чувствительность) приходится на 3 часа ночи, а минимум (или наибольшая чувствительность к боли) – на первые часы после полудня. При этом суточные колебания, безусловно, связаны с внимательностью.

Эпикритическая и протопатическая болевая чувствительность

Определение *протопатического* болевого порога при помощи раздражения холодом зуба у неопытного исследователя может привести к неоправданным ошибкам. Поэтому для анализа нам нужно привлечь имеющиеся данные о суточной взаимосвязи между эпикритической и протопатической болевой чувствительностью. Как показано на  70, графики суточных переключений обеих болевых характеристик имеют противоположный характер: эпикритическая болевая чувствительность достигает своего максимума в послеобеденные часы, а протопатическая – около 3 часов ночи. С точки зрения методики нужно отметить, что протопатический порог болевой чувствительности при термическом и электрическом раздражении резцов дает сходные результаты ( 70, верхние графики). Суточные колебания эпикритической чувствительности также наблюдаются при определении тактильной чувствительности резцов.

Суточные колебания эффективности анальгетиков

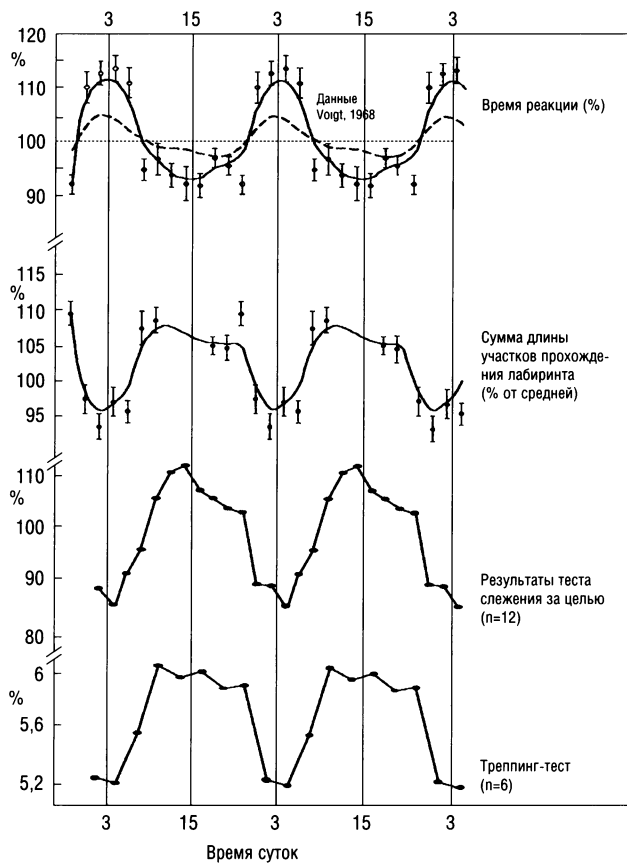
В этой связи представляет интерес то обстоятельство, что влияние лекарственных препаратов и плацебо на восприятие боли также подвержено суточным колебаниям. На  71 показано, что продолжительность анестезии зависит от времени суток и достигает максимума к 15 часам. Действие таблетки анестетика новалгина также варьирует в течение дня, как свидетельствуют графики на  72, показывающие протопатический болевой порог резцов.

Эффект плацебо, повышающего порог болевой чувствительности, также зависит от времени приема ( 73). Он минимален в диапазоне ночного минимума протопатического болевого порога (максимум чувствительности), в то время как днем плацебо существенно повышает болевой порог. Согласно исследованиям Pöllmann, Hildebrandt (253), доля плацебо-эффекта в обезболивающем действии препарата может составлять до 50% днем и падать до 10% ночью ( 73).

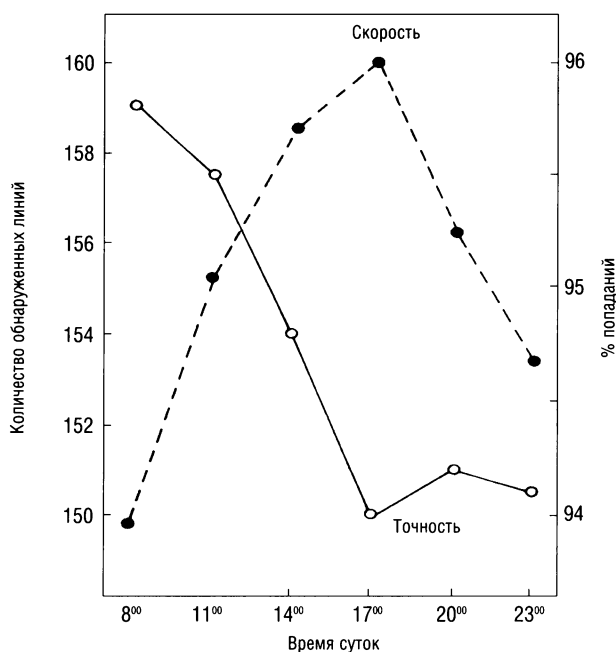
Настроение, активность, внутреннее беспокойство («нервность»)

 74 показывает средние суточные колебания субъективно оцениваемых по специальным шкалам настроения, активности и нервозности, полученные по результатам групповых исследований. Для тестов применялись 17-балльные шкалы. Для первых двух параметров отмечаются совпадающие выраженные суточные колебания с минимумом около 3 часов ночи и максимумом в диапазоне 11–16 часов.

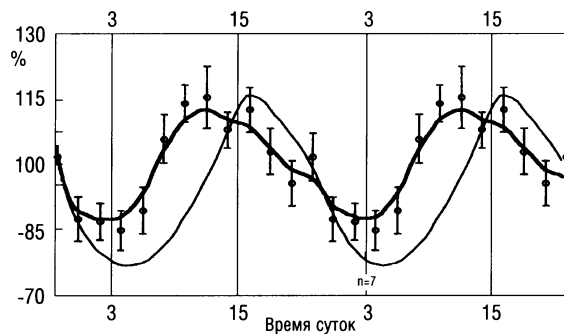
На суточных колебаниях настроения и активности сказываются и ультрадианные (8- и 12-часовые) переключения. При более тщательной оценке обнаруживается влияние на характер изменений и индивидуальных характеристик. Суточные



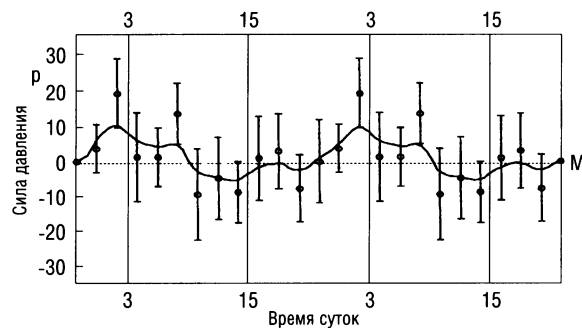
66. Суточные изменения времени реакции, измеренные в тесте на падение линейки (данные Voigt, 1968, сопоставлены с результатами тестов на семинарских занятиях); по результатам теста с лабиринтом (полученным на семинарском занятии), по результатам теста слежения за целью (отклонения от индивидуальной суточной медианы, Jansen, 1966) и по итогам треппинг-теста (Aschoff, 1972)



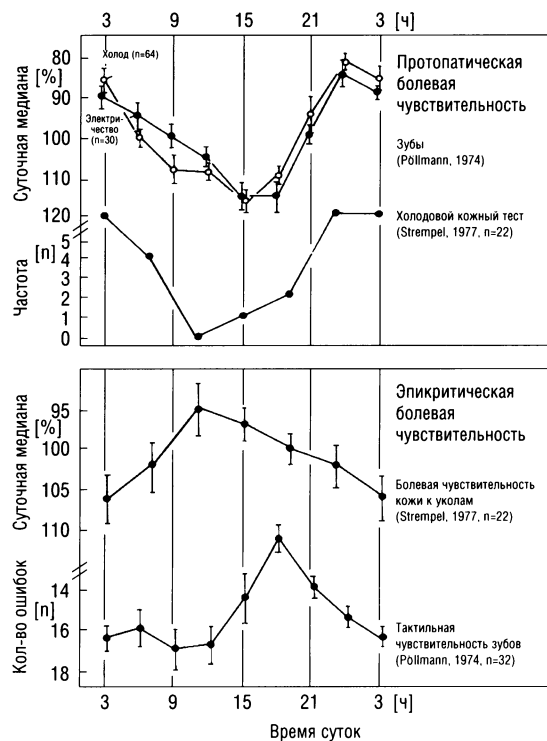
67. Скорость и точность серий тестов на поиск линий (Folkard, Monk, 1983)



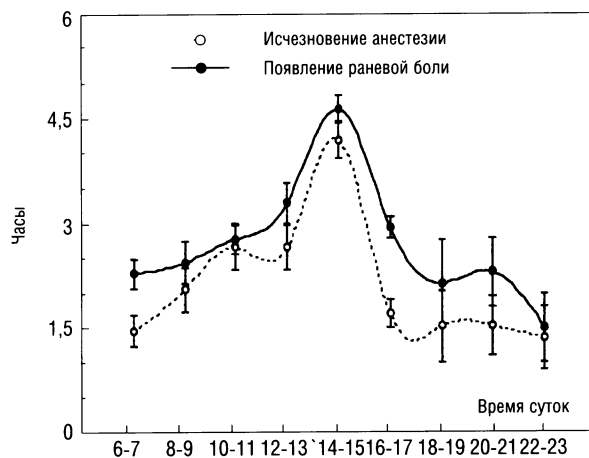
68. Циркадианные изменения остроты зрения (на распознавание объектов в пространстве), представленные в виде отклонений от среднесуточной медианы (n=12). По данным Knöcheren, дополнено результатами тестов на семинарах



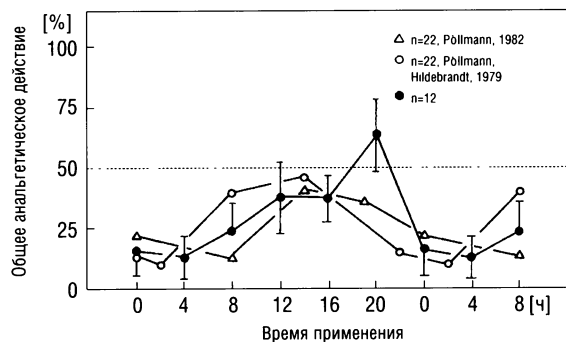
69. Суточные изменения эпикритического болевого порога, измеренные в тесте с иглой и представленные как отклонения от индивидуальной суточной медианы (n=12, данные получены в рамках семинарского занятия)



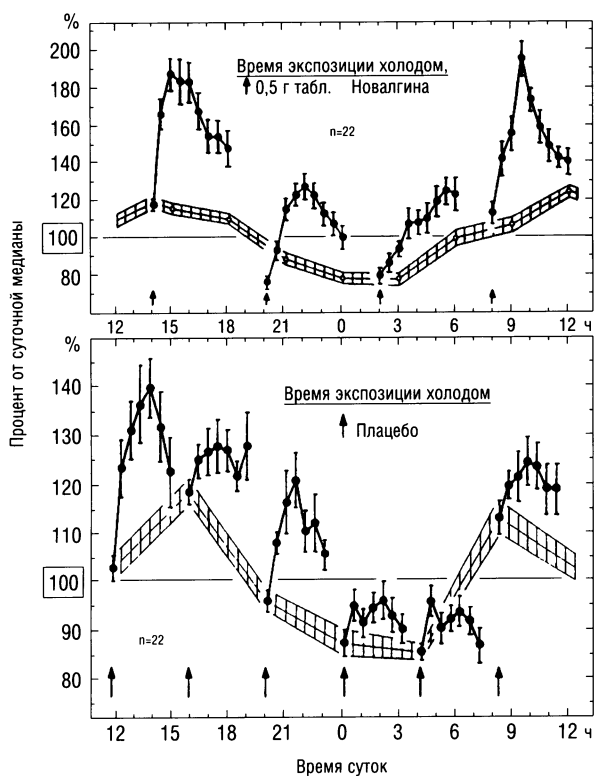
70. Суточные колебания протопатической болевой чувствительности (вверху) и эпикритической болевой чувствительности (внизу), по данным Hildebrandt, 1993



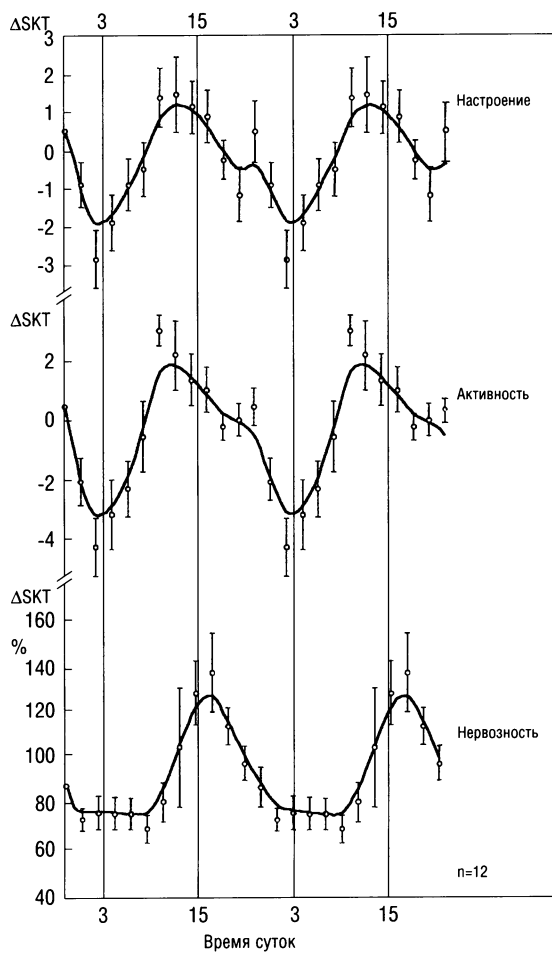
71. Средняя продолжительность действия местного анестетика в ходе хирургического вмешательства в зубо-челюстной области после инъекций в различное время суток. Представлен ДИ средних показателей (Pöllmann, 1984)



73. Суточные изменения доли плацебо-эффекта в анальгетическом действии обезболивающих средств на различных группах пробандов (по данным Pöllmann, Hildebrandt, 1979)



72. Среднее время экспозиции холода до появления боли на здоровом резце верхней челюсти после приема анестетика новалгина (вверху) и плацебо (внизу) в 6 различных временных периодов у 22 пробандов. Результаты до применения связаны со средними суточными колебаниями болевой чувствительности. Ось ординат показывает процент от индивидуальной среднесуточной медианы (Pöllmann, Hildebrandt, 1979; Pöllmann, 1980)



74. Циркадианные изменения настроения, активности и средней нервной возбудимости (n=12), представленные в виде отклонений от индивидуальной суточной медианы (по данным тестов на семинарских занятиях)

колебания нервозности отражают степень адренэргической активности, максимум которой проявляется в 15 часов.

Гормональный статус в течение суток

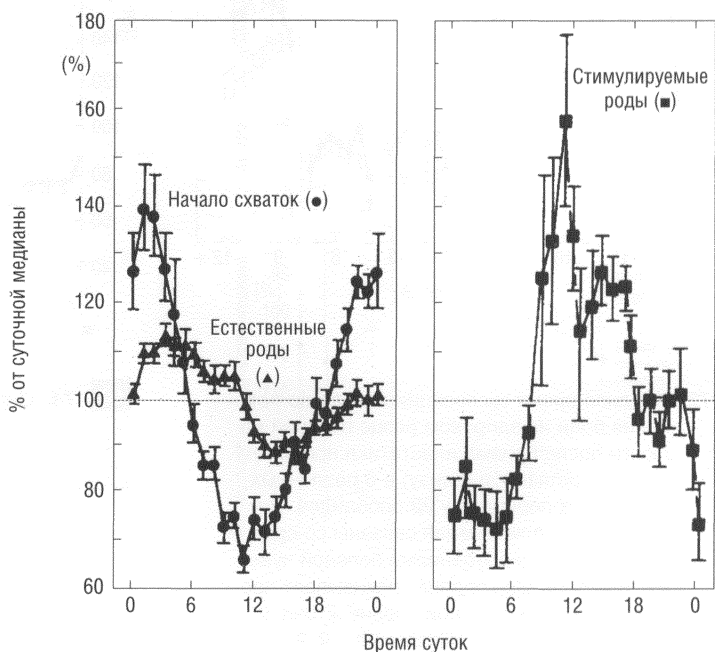
Определение уровня гормонов в спонтанной и стимулированной слюне дает возможность оценить гормональный и метаболический статус (например, уровень кортизола, калликрина, лактоферрина; 318, 321). Особое значение приобретает то обстоятельство, что продукция и высвобождение различных гормонов происходит не постоянно, а в форме периодических ритмических выбросов, подчиненных ультрадианной ритмической структуре, обладающей собственной информационной составляющей. Данный факт предъявляет высокие требования к адекватному сбору и оценке гормональных функций с точки зрения хронобиологии (166, 329, 331).

**Секреция гормонов:
эпизоды с ультрадианной
ритмической структурой**

Схватки и родовая деятельность

Уже давно известно, что родовая деятельность подвержена суточным колебаниям. Чаще всего начало схваток в спонтан-ных условиях приходится на промежуток 0–2 часа ночи, а

75. Суточные колебания частоты спонтанных схваток и родов (слева) и суточные колебания частоты родов при искусственной стимуляции (справа). Данные приводятся по различным источникам (Smolensky, 1972)



«Социальный временной
указатель начала схваток»

пик родовой деятельности приходится на 4–8 часов утра (🕒 75, слева). Однако нужно помнить, что этот естественный ритмический процесс часто маскируется внешними вмешательствами (стимуляцией), из-за которых в настоящее время как время начала схваток, так и родов обычно приходится на середину рабочего дня врачей (🕒 75, справа).

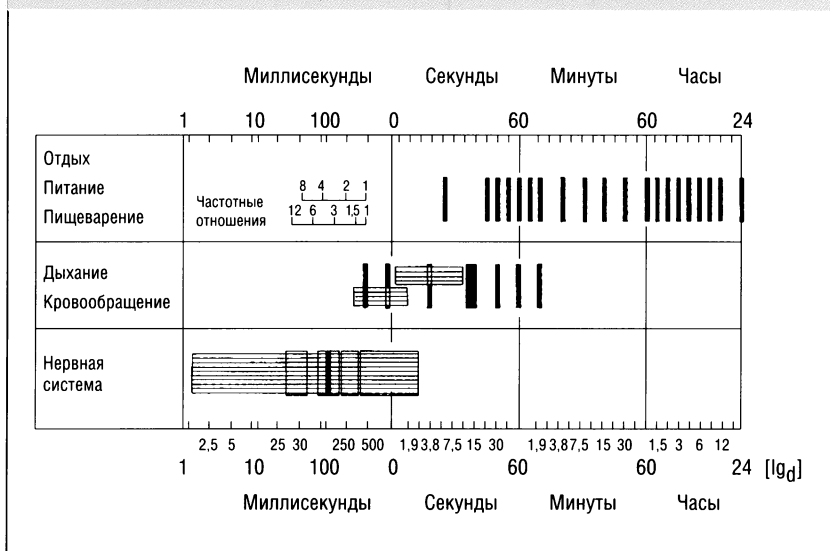
Ультрадианные ритмы

Общие замечания

Частотная модуляция
ультрадианных ритмов

Ритмы ультрадианного диапазона подчинены автономной частотной и фазовой координации. Для более четкого понимания характеристик этого частотного диапазона кроме феноменологического описания очевидных ритмов нужно также привести примеры их сложных взаимоотношений. На 🕒 76 представлен частотный спектр ультрадианных ритмов человека, на котором выделены три основных функциональных спектра (метаболическая система, ритмические транспортные системы, информационная система). Как видно из графика, наибольшая вариативность частотного спектра характерна для нервной системы. Она отвечает за передачу и переработку информации, причем за счет частотной модуляции она способна моментально переходить в состояние возбуждения. Во время сна ритмы центральной нервной системы частично синхронизируются в определенных частотных диапазонах ЭЭГ.

🕒 76. Частотное распределение эндогенных ультрадианных ритмов в различных диапазонах спектра. Вертикальные черные полосы показывают предпочтительные частотные диапазоны, горизонтальные – область частотной модуляции, более подробные объяснения даны в тексте (Hildebrandt, 1985)



Метаболическая система: частотная мультипликация

В отличие от нервной системы, длинноволновые ритмы метаболической системы предпочитают определенные частотные диапазоны, которые находятся в целочисленных отношениях друг к другу. На рисунке они представлены в виде черных полос. Для некоторых из них выявлены стабилизирующие механизмы, например, зависимость от температурных условий. По оси абсцисс отложены целочисленные отношения в различных частях спектра. Чтобы поддерживать имеющуюся временную упорядоченность, ритмические функции отвечают на любые расстройствa изменением фазовых отношений и «частотными переходами» в другие диапазоны гармоничной системы. Ритмы метаболической системы характеризуются фазовыми ответами, которые ведут к частотной мультипликации или демультипликации.

В среднем диапазоне расположены ритмические функции транспортной системы при функциональных нагрузках, а также частотные модуляции в виде скачка между диапазонами гармонической системы.

Экономия как цель системы

Что касается взаимодействия различных ритмических функций, то согласно структурным принципам можно ожидать, что более медленные ритмы оказывают воздействие (модулируют) на более быстрые ритмы, в то время как более быстрые ритмы могут вызывать фазовые ответы со стороны медленных ритмов, вызывая феномены наложения фаз. Оба феномена, частотной и фазовой координации, направлены на экономную работу системы (158).

Латерализация, носовое дыхание

Проще всего проследить ритмику спонтанной латерализации носового дыхания, так как в норме около 80% общей вентиляции осуществляется только через одну ноздрю (176). Быстро протекающая смена стороны может быть вызвана и внешними механическими воздействиями (например, сном на одном боку), поэтому при анализе спонтанной ритмической латерализации нужно тщательно исключить внешние обстоятельства (180).

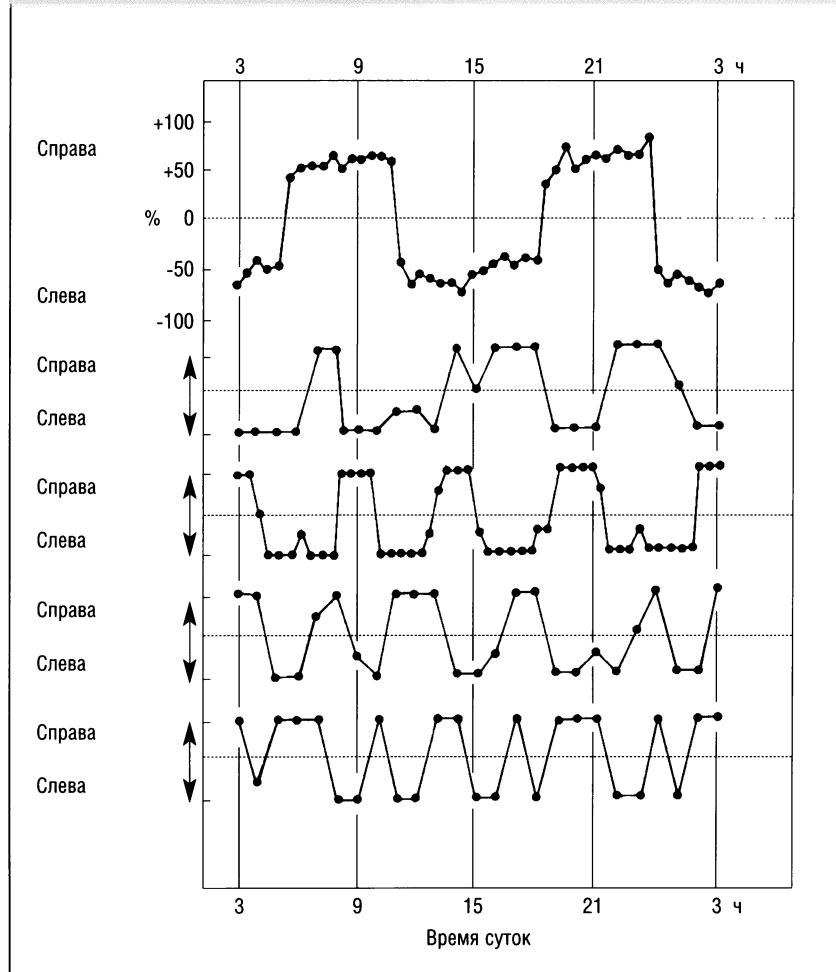
Также нужно указать на возможность проследить симптомы смены латерализации кровообращения, которая и обуславливает распределение воздушного потока (315), например разницу в динамике кровотока и температуре (17).

Латерализация носового дыхания

На  77 представлены примеры ритмов латерализации носового дыхания, демонстрирующие четкие индивидуальные различия периодов этого процесса. Однако можно четко выделить подпериоды в рамках 24-часового цикла, в первую очередь, 8-часовой цикл (176). При повторных и длительных измерениях латерализации у одних и тех же пробандов мы по-



75. Суточные колебания латерализации носового дыхания при ежечасном контроле (Hildebrandt, 1956)



лучаем точное совпадение фаз, которое позволяет нам говорить о связи этих процессов с суточными ритмическими переключениями (👁 78).

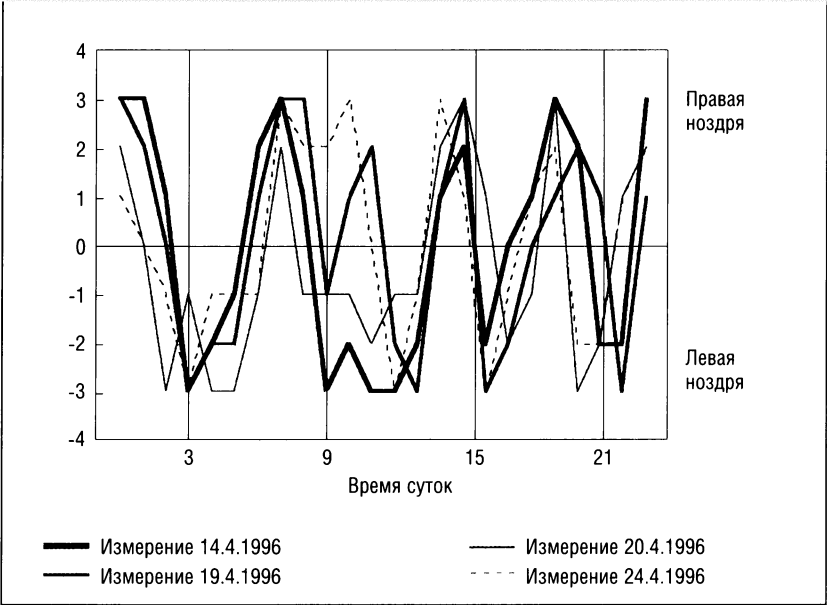
4-часовые ритмы

Спонтанные 4-часовые ритмы

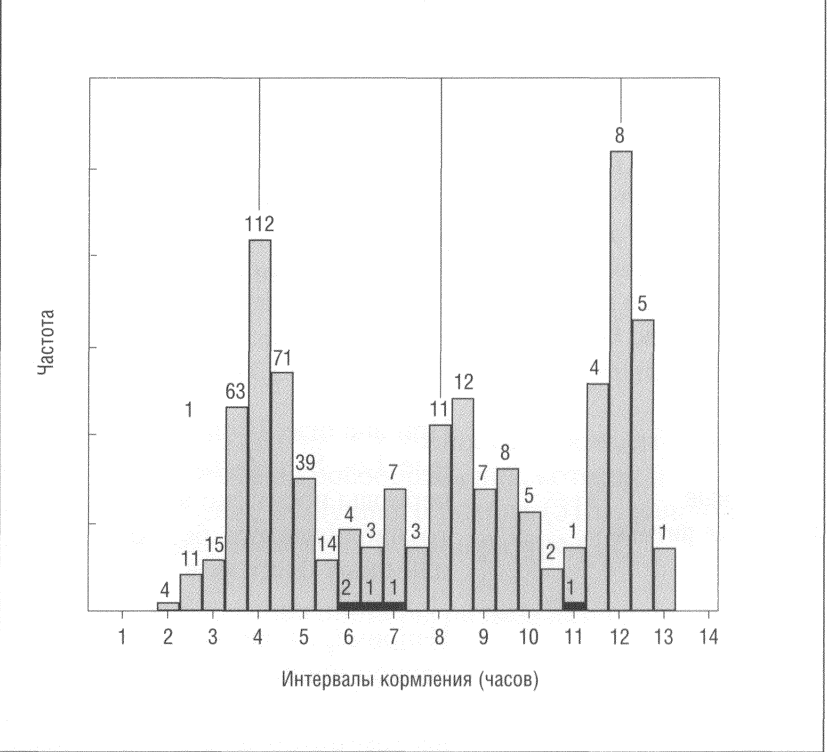
При анализе 24-часового ритма мы можем выделить очевидные 12-, 8- и 6-часовые подпериоды (219), а вот 4-часовые периоды носят скорее спонтанный характер, так как они часто наблюдаются без каких-либо вызывающих их внешних или иных факторов.

Например, новорожденные независимо от количества полученной пищи требуют кормления каждые 4 часа, причем эта периодика не синхронизирована с суточными ритмами. С возрастом интервалы между кормлением увеличиваются до периодов в 8–12 часов (👁 79; 240).

78. Латерализация носового дыхания в течение суток, данные получены на одном пробанде в ходе четырехкратных изменений в различных интервалах. График демонстрирует сходные изменения дыхания в течение каждого дня (Gruenwidl, 1996)

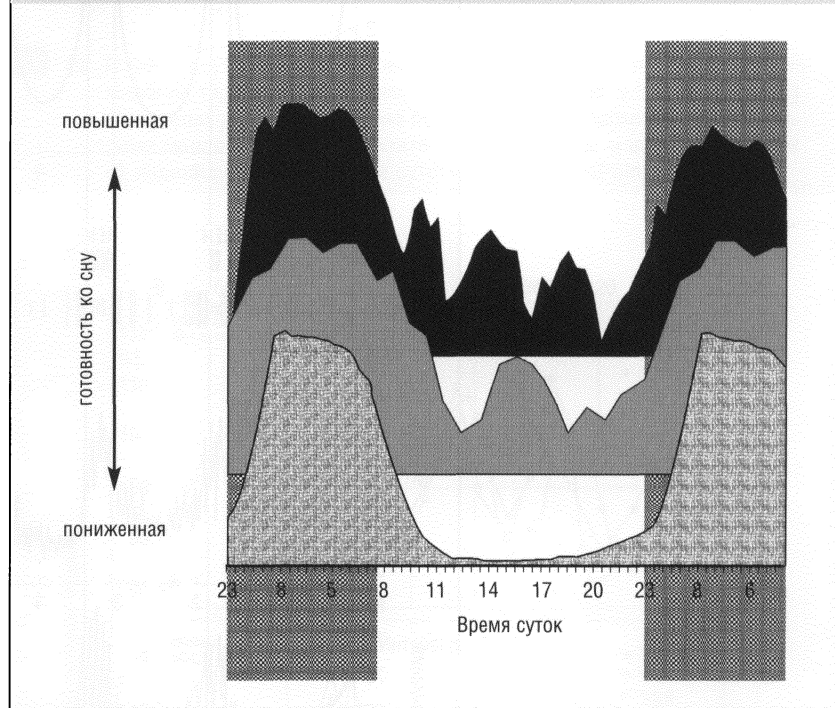


79. Распределение частотных интервалов кормления новорожденных до 20-й недели жизни (Morath, 1974)



Спонтанная потребность во сне также характеризуется 4-часовым интервалом в течение суток (☐ 80; 349, 350).

80. Результаты исследований готовности ко сну, представлено среднее количество сна в течение каждого часа в различных группах. Внизу: однофазная структура с фазой сна в ночное время. В середине: двухфазная структура с увеличенной потребностью во сне днем. Вверху: многофазная структура с тремя пиками днем с интервалами в 4 часа. Особо выделено ночное время (Zulley, 1995)

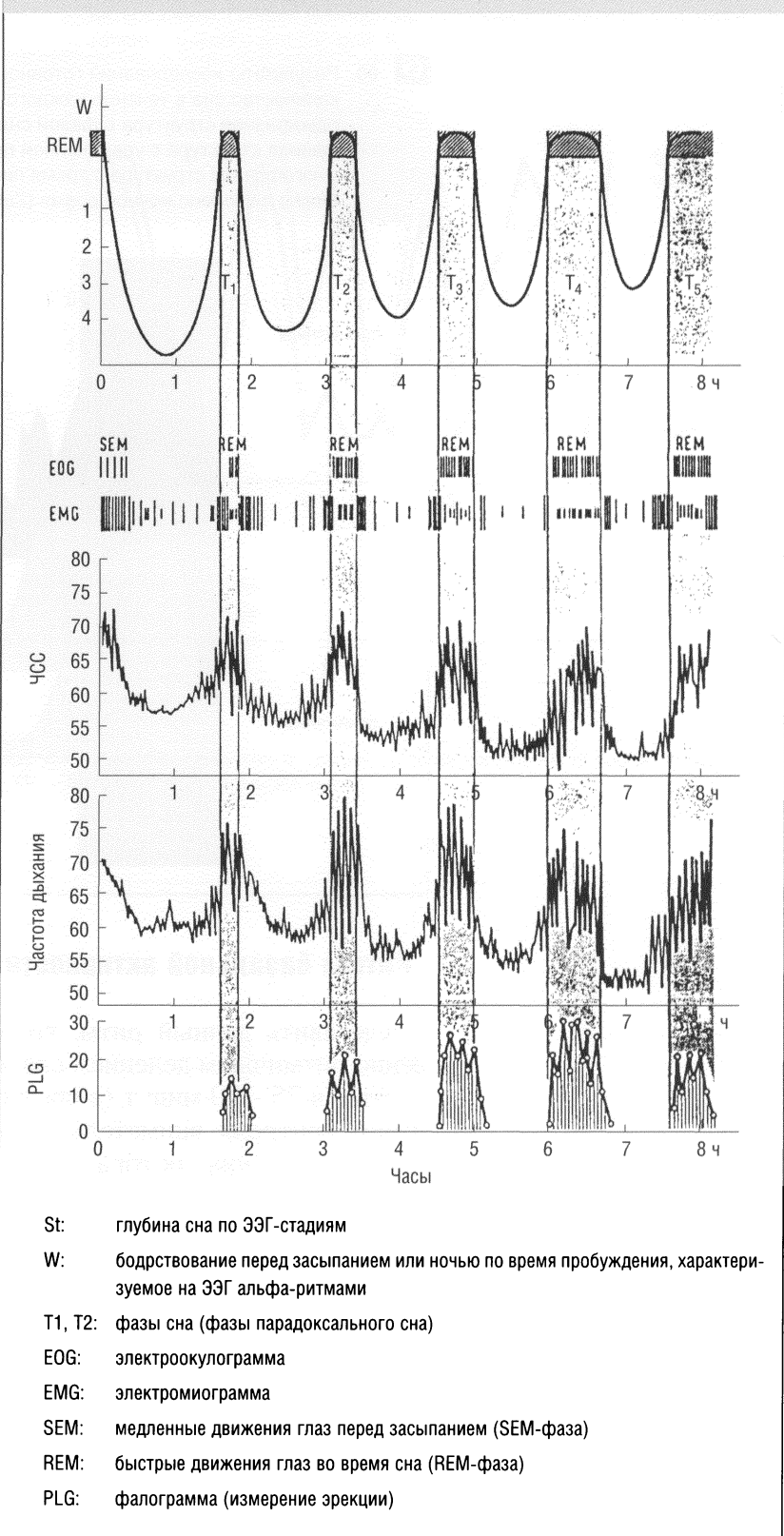


Ритмы базальной активности (basic rest activity cycle)

Представить данный ритм, который известен преимущественно ритмичным делением сна и характеризуется периодичностью в 75–120 минут (в среднем, 90 минут, ☐ 81), можно путем контроля внимательности, измерения времени реакций, определения протопатического болевого порога и анализа данных литературы. При этом достоверно известно, что ритмы базальной активности утром и днем характеризуются той же частотой (146, 202), и что существуют целочисленные частотные отношения с более медленными ультраниантными колебаниями и суточными колебаниями. Доказано участие в этих процессах вегетативных характеристик (частоты сердечных сокращений, дыхания) (255).

Ритмическая
структура
глубины сна

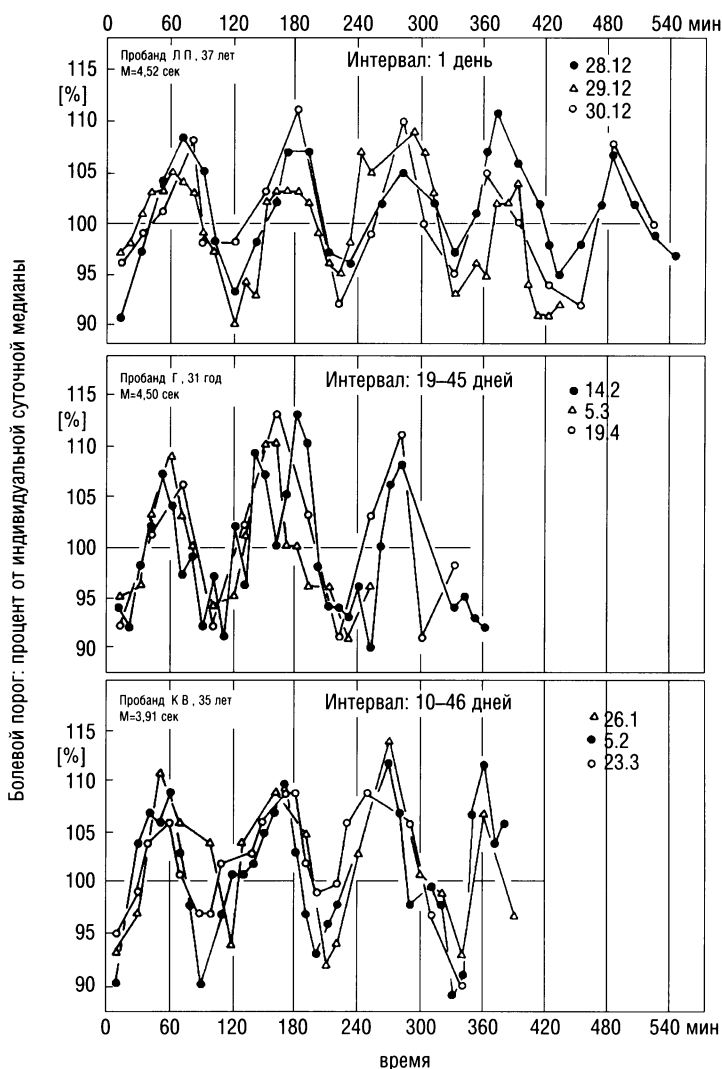
81. Периодичность стадий сна у здоровых взрослых пробандов, систематизировано Schandry, 1988



Тест на холодовое раздражение зуба

На **82** отражены утренние изменения протопатического болевого порога (тест на холодовое раздражение) пробандов, которые с различными интервалами измерялись трижды за утро. Фазы циклов ультраниантной активности характеризуются двухчасовой периодичностью, эта периодичность сохранялась в течение нескольких недель исследования, что показывает, что данный ультраниантный ритм связан с циркадианным ритмом.

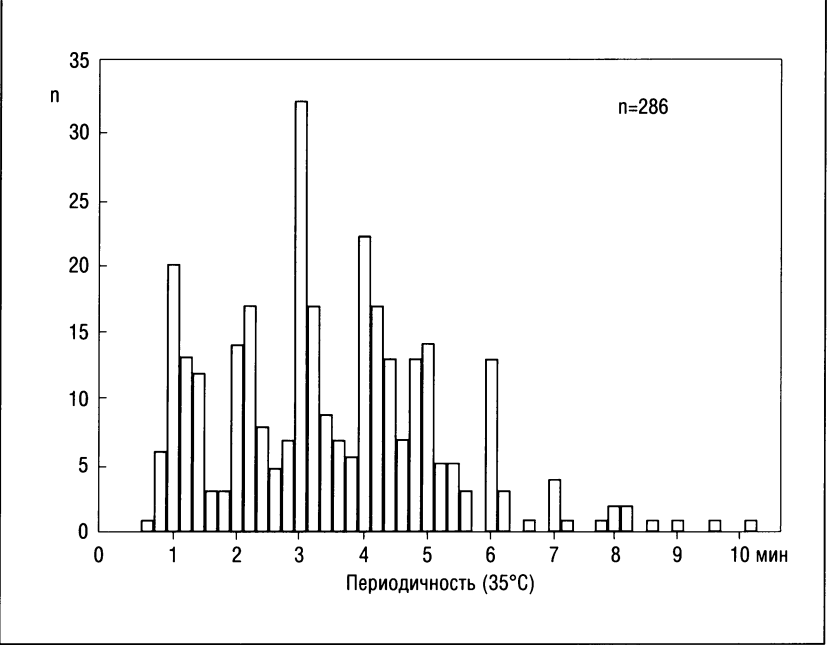
82. Изменения времени холодового раздражения до появления боли (измерение термического болевого порога на резце) у 3 пробандов в 3 различных дня. Определение болевого порога проходило с интервалами менее 30 минут. Показатели представлены в виде отклонений от индивидуальной средней суточной медианы (Pölmann, 1980)



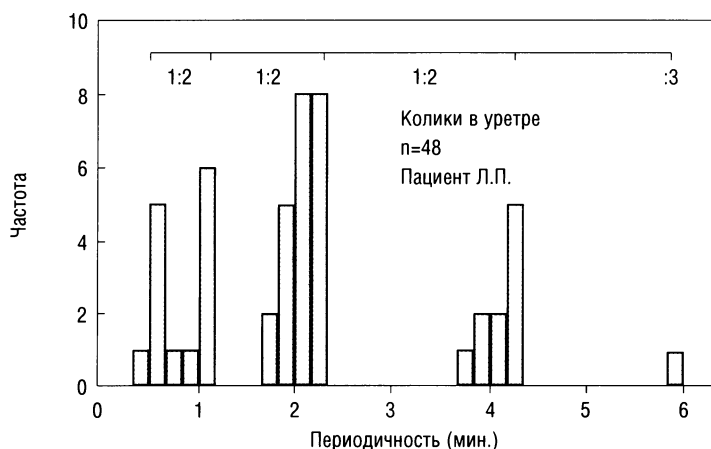
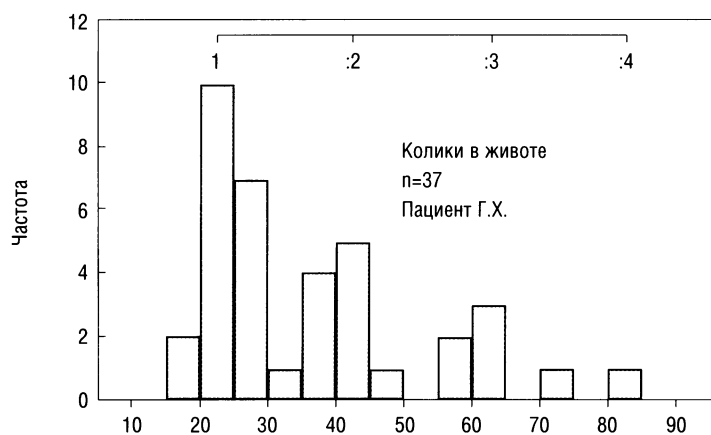
Минутные ритмы

Представить этот ритм, наиболее ярко проявляющийся в гладкомышечных системах и синхронно регулируемый центральной нервной системой, можно различными способами. Этот ритм может быть отмечен при контроле кровообращения в коже, слизистых оболочках, мышцах человека (13); а также при наблюдении за органоспецифическими гладкомышечными ритмами в 1-минутном диапазоне (например, моторика родовой деятельности, мышцы мошонки), за моторикой различных отделов пищеварительного тракта. При этом очевидно, что минутная ритмика обладает целым спектром целочисленных периодов – полосных спектров (76; 83, 84).

83. Частотное распределение спонтанной активности колебаний изолированной *Taenia coli* морской свинки. Все значения получены в результате одного опыта, в котором регистрировалась спонтанная активность в течение 18 часов при постоянных условиях (Golenhofen, von Loh, 1970)



84. Частотное распределение временных интервалов коликоподобных болевых приступов у двух взрослых пациентов (Hildebrandt, 1993)



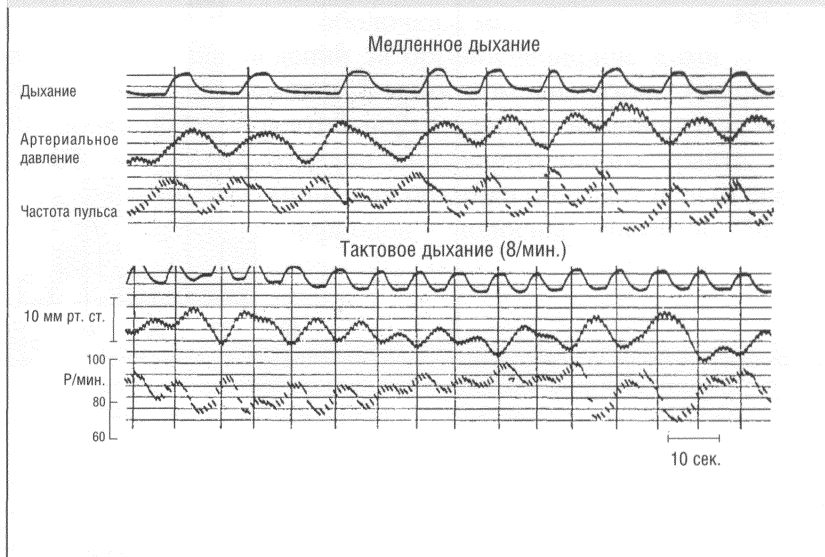
10-секундные ритмы артериального давления

При современном уровне распространения автоматических приборов для измерения давления, работающих на аускультационных или осциллометрических принципах, позволяющих проводить измерения за небольшой промежуток времени, наблюдение за 10-секундным ритмом артериального давления не должно представлять сложности (85).

При этом нужно отметить, что периодичность ритма артериального давления подчинена суточным колебаниям (48, 72, 192, 227, 248, 249, 251, 265, 301).



85. Наложение фаз с точки зрения относительной координации дыхания и артериального давления. Вертикальными линиями отмечены точки фазового перехода графика артериального давления. При произвольно замедленном дыхании (вверху) дыхание подстраивается к ритму давления, а при заданном неблагоприятном замедлении дыхания (внизу) уже артериальное давление меняет свою периодичность, чтобы поддержать взаимодействие (Golenhofen, Hildebrandt, 1958)



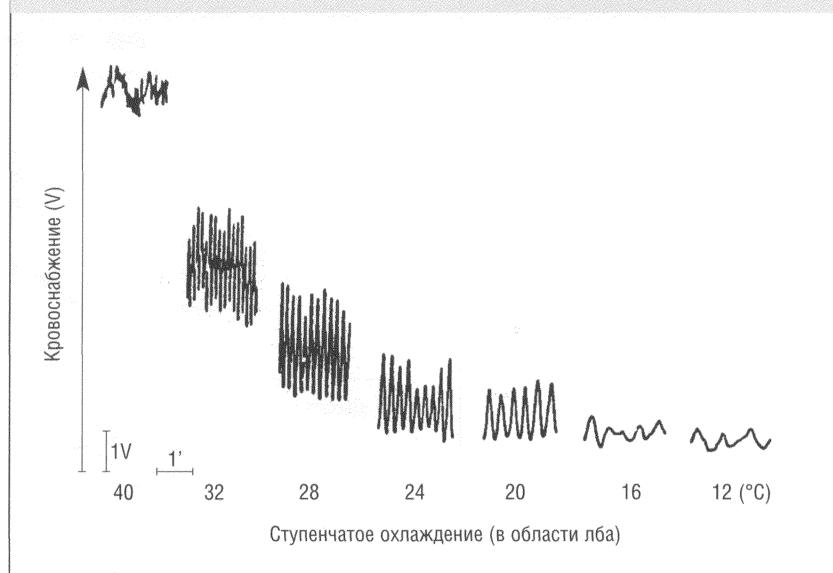
На примере ритма артериального давления при синхронном изображении ритма дыхания можно наблюдать взаимосвязь фаз этих двух ультрадианных ритмов (73). Использование преимущественно психофизических методов исследования позволило выявить спонтанный 9-секундный ритм (307). Однако связь с 10-секундным ритмом артериального давления, периодичность которого может колебаться от 8 до 15 секунд, пока до конца не объяснена.

Вазомоторные ритмы сосудов кожи

Этот ритм можно определить при помощи ультразвуковой доплерографии. При исследовании температурной зависимости частоты сокращений (86; 291) можно отметить, что вазомоторный ритм в своей периодичности подвержен модуляции. Причем эта характеристика нарастает с ростом частоты ультрадианного ритма. Периодичность ритмов при индифферентной температуре достигает частотного максимума при 7,5 сек., при этом мы можем распознать зависимость этих ритмов от частоты дыхания (80).

**Фазовая связь
спонтанных
ультрадианных
ритмов**

86. Вазомоторная ритмика человека, определяемая методом ультразвуковой доплерографии при различных температурах (Ertl, Schnizer, 1984)



Дыхательные ритмы

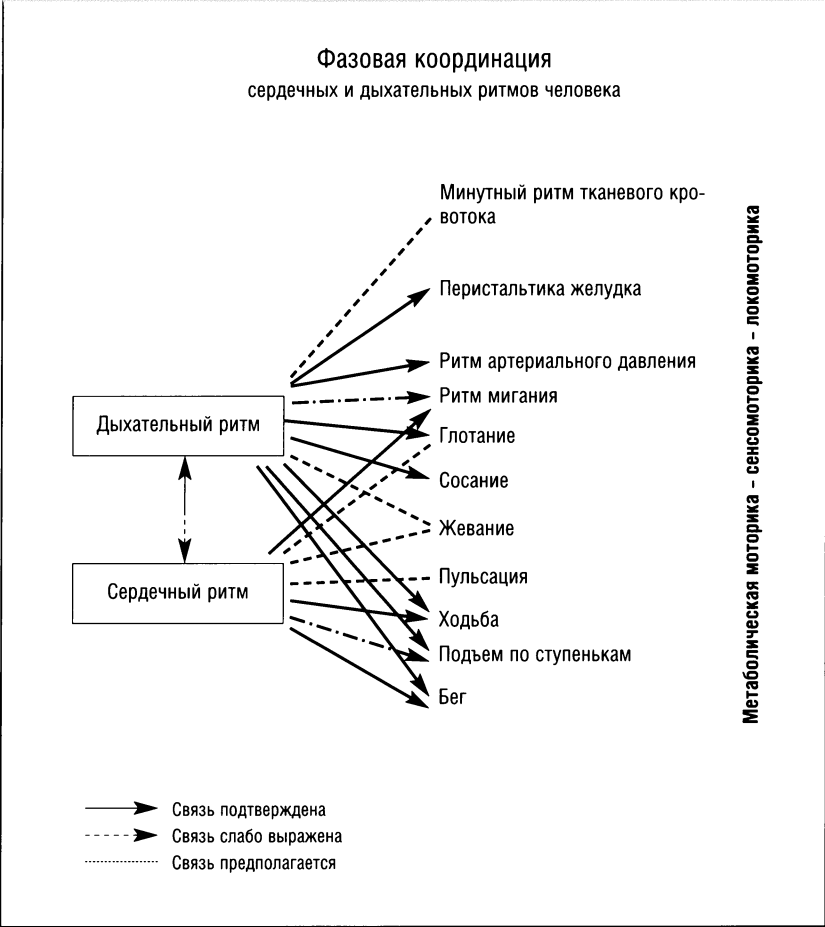
Спонтанная частота дыхания взрослого человека в состоянии покоя обычно не превышает 18 в минуту. При измерении необходимо обратить особое внимание на то, что спонтанный ритм подвержен влиянию многочисленных внешних и внутренних факторов. Лучший метод измерения спонтанной частоты дыхания — незаметное для пробандов наблюдение. При длительной регистрации дыхания нельзя применять методы, которые могут нарушить нормальный ритм или которые позволят пробанду понять, какой именно параметр фиксируется. Самый удобный способ — специальные вкладки в ноздри, которые также позволяют изучить латерализацию дыхания.

Дыхательный ритм тесно интегрирован в систему ультраниантных ритмов (как правило, с целочисленными отношениями к другим частотам) и характеризуется различными феноменами наложения с другими ритмами в своем диапазоне (**87**; 148, 162).

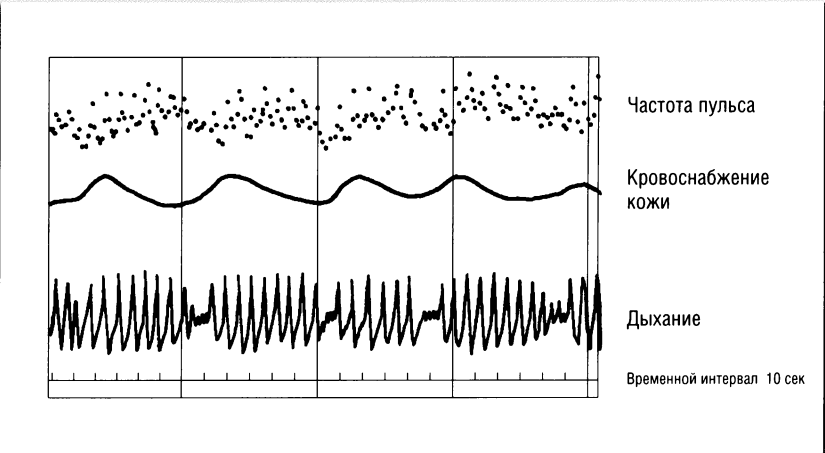
Феномены координации также модулируются длинноволновыми циркадианными переключениями. Частотная и фазовая координация становится более выраженной в период ночного сна, поэтому для их определения необходимы исследования, затрагивающие и это время суток. При длительном исследовании часто можно обнаружить и более длинноволновые модуляции частоты и амплитуды дыхания (**88**).

Термические
вкладки
в ноздри

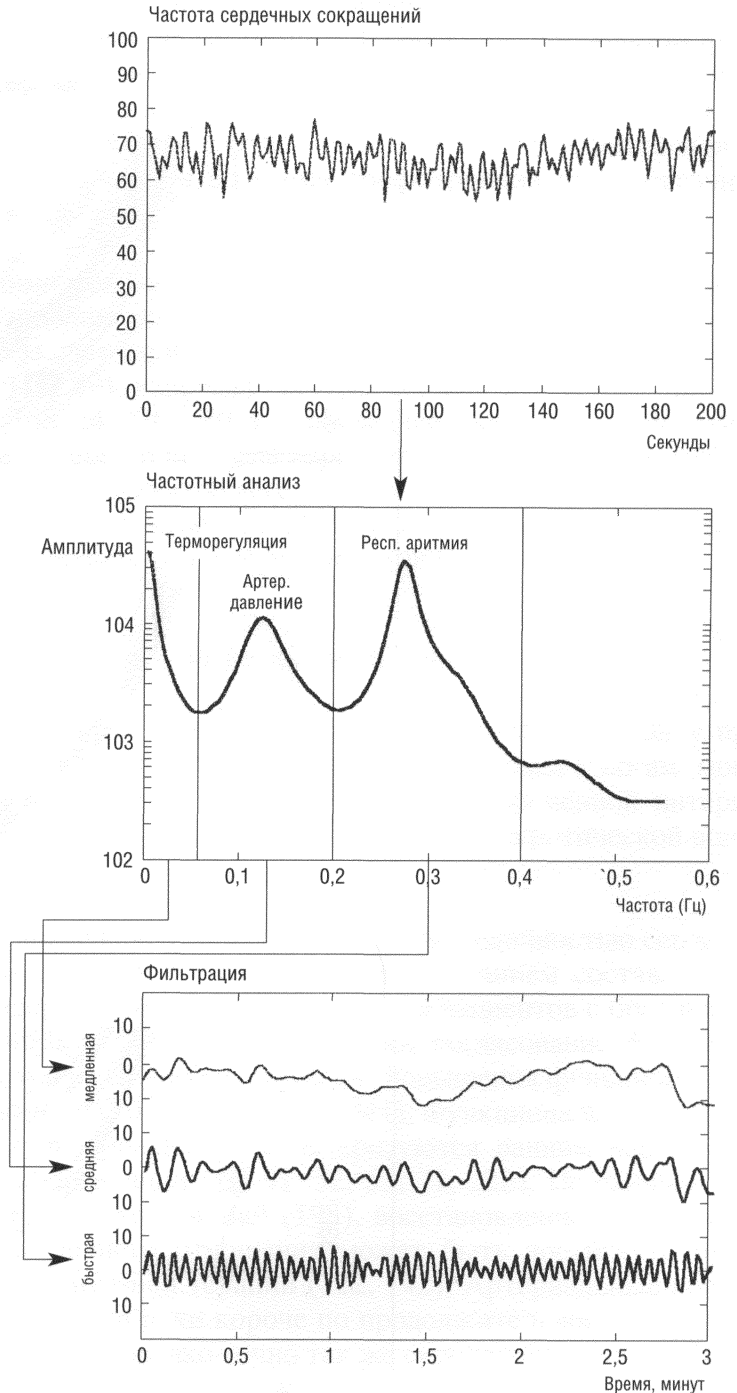
87. Взаимосвязь фаз сердечного и дыхательного ритма с различными моторными ритмами человека (Hildebrandt, 1988)



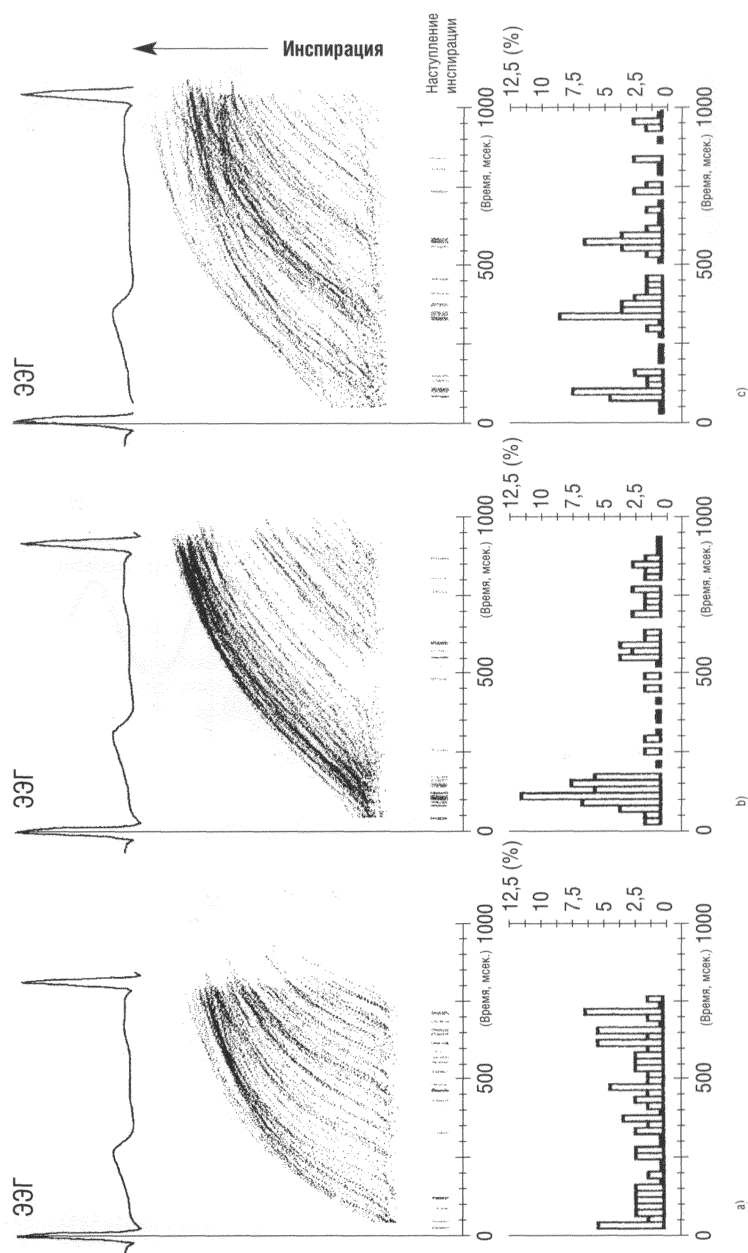
88. Изменения частоты пульса, кровоснабжения кожи (измерения теплопроводности) и спонтанного дыхания у здорового пробанда (Hildebrandt, 1961)



- 89.** Вариативность частоты сердечных сокращений: регистрация ЧСС (вверху), рассчитанный на ее основе спектральный анализ с тремя пиками (в середине), обработанные полосными фильтрами оригинальные данные показывают активность медленных, средних и быстрых сердечных ритмов (внизу) (Moser, 1995)



- 90.** Пример взаимосвязи пульс/дыхание у различных пробандов. *Справа* видна четкая взаимосвязь, пересечение отмечается в трех временных отрезках сердечного цикла. *В середине* виден лишь один пик. *Слева* совпадения случайны и равномерно распределены (Moser, 1995)



Ритм сердечной деятельности

Интенсификация координации во время трофотропной фазы

Частота сердечных сокращений подчиняется выраженной модуляции длинноволновых ритмов и таким образом подвержена значительным внешним воздействиям. Для оценки спонтанных ритмов требуется особо тщательная стандартизация условий исследования. Точно таким же образом феномены частотной или фазовой координации с другими ритмами, например дыхательным, легко поддаются внешнему воздействию. В этом случае можно использовать интенсификацию координации во время трофотропной фазы суточного ритма для прояснения взаимосвязей.

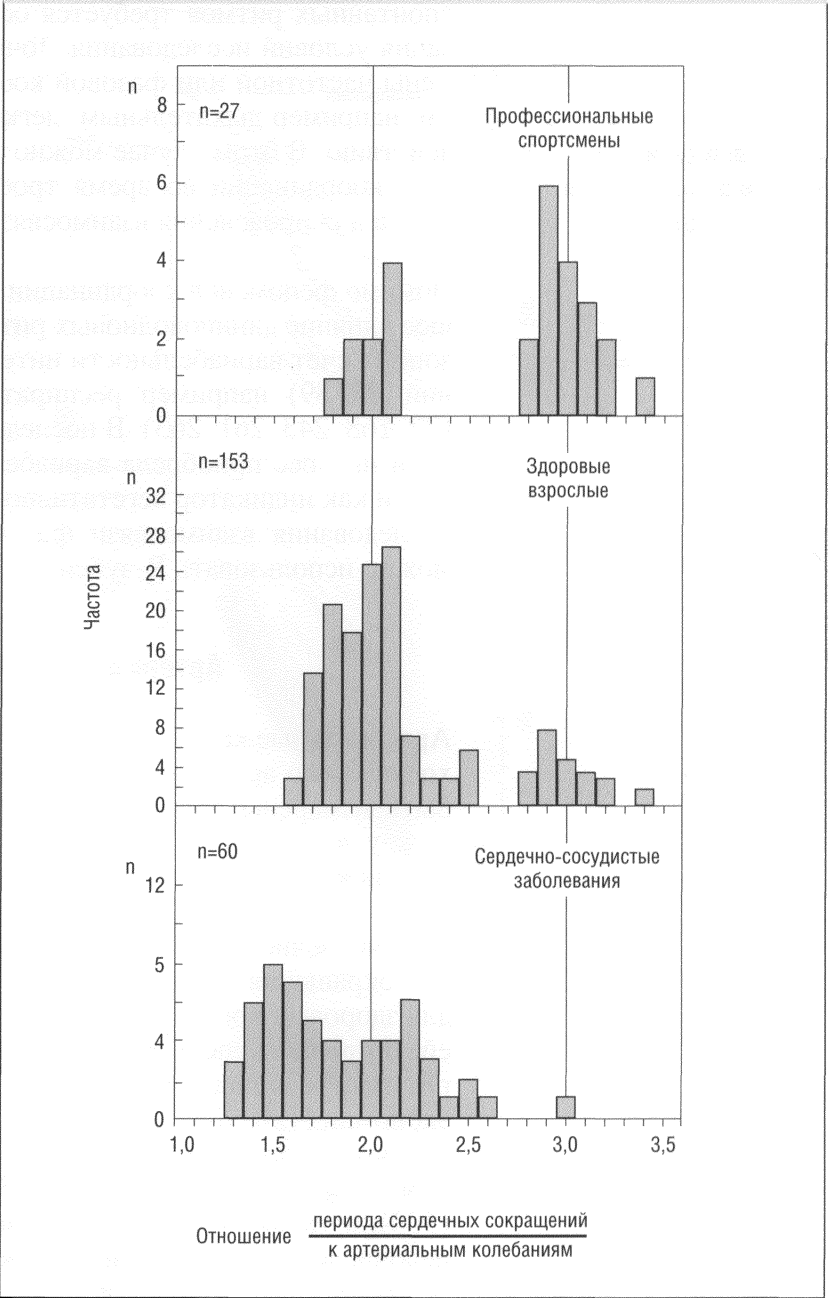
Помимо феноменов координации можно описать модулирующее влияние длинноволновых ритмов в ультраниантном диапазоне за счет вариабельности интервалов сердечных сокращений (■ 89), например, респираторную синусовую аритмию (72, 168, 243, 261, 263). В последнее время особый практический интерес приобрела вариабельность сердечной деятельности как индикатор вегетативно-нервного тонуса (242). Для исследования взаимосвязи фаз в качестве исходной точки можно использовать R-зубец на ЭКГ (■ 90).

Артериальные колебания

Артериальные колебания, представляющие собой волну, проходящую по артериальной системе от сердца к ногам, могут быть измерены по периодичности как временной интервал между вершиной пульса и максимумом диастолической волны в периферических артериях.

Целочисленное отношение между периодичностью сердечного сокращения и артериальным колебанием составляет 2:1 для здоровых пробандов или 3:1 для пациентов с брадикардией; организм использует подобное согласование фаз между ритмами различной частоты для повышения функциональной экономии (120, 183, 222, 223, 341). Функциональные нарушения кровообращения характеризуются ранним нарушением этой координации (■ 91; 52, 53, 71, 222). По данным Siuts (303), а также Kümmel (198), восстановление нарушенного целочисленного отношения может быть достигнуто путем медикаментозной терапии (122, 142). Артериальные колебания в области руки короче по продолжительности, чем в целой системе, однако точно так же скоординировано по фазе и частоте с сердечными сокращениями.

91. Частотное распределение отношений между частотой сердечных сокращений и артериальными колебаниями (длина волны дикротического пульса) в условиях покоя у профессиональных спортсменов (вверху), здоровых взрослых (в середине) и амбулаторных пациентов с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы (внизу) (Gadermann, 1961)



Реактивная периодика (ритмические реакции)

Общие замечания

Уже давно известно, что организм способен ритмически (периодически) организовывать собственные ответные реакции на внешнее раздражение или патогенные факторы. Этот феномен имеет огромное практическое значение и должен быть тщательно изучен в рамках хронобиологии. В спонтанных условиях покоя и в состоянии полной адаптации временная организация и регуляция функций опираются в первую очередь на постоянно активные спонтанные ритмы.

Вызываемые внешними раздражениями реактивные периоды обладают следующими важными характеристиками (👁 92):

- Их периодичность не совпадает с периодичностью спонтанных ритмов, на графике она обычно располагается между ними, оставаясь с ними в гармонических целочисленных частотных отношениях (117, 137).
- Амплитуда реактивных периодов на начальном этапе больше, чем амплитуда соседних по спектру спонтанных ритмов; однако при адаптации они быстрее исчезают.
- Положение фаз реактивных периодов подчинено вызвавшим их внешним факторам.
- По своей природе реактивные периоды представляют собой проявления закрепленной в организме временной структуры (так называемые дополнительные временные структуры, 137, 158).
- При возникновении реактивных периодов также возникает целый «букет» сопутствующих периодов, сопровождающих доминирующую периодику, при этом различные функциональные системы могут характеризоваться разной периодичностью (333, 334).

С точки зрения соседних по диапазону более медленных спонтанных ритмов, запуск быстрой реактивной периодики означает **частотную мультипликацию**. Она позволяет оптимально использовать актуальные функциональные мощности за счет более быстрой смены фаз активности/отдыха по принципу так называемой необходимой паузы (203) или интервальной тренировки.

С точки зрения соседних по диапазону более быстрых спонтанных ритмов, проявление медленной реактивной периодики означает **периодическую мультипликацию**. За счет этого повышается автономная амплитуда и появляется возможность для длительных и интенсивных процессов отдыха с повышением адаптационных возможностей.

Таким образом, наступление реактивной периодики между оптимальными спонтанными ритмами (📺 92) является ключевой функцией для адаптации и функциональной экономии, а также повышения возможностей организма. Также крайне важно, что предпочтительная периодичность реактивных периодов находится в гармоничных целочисленных отношениях с периодичностью спонтанных ритмов, что облегчает возврат реактивно активированных функций к нормальному спонтанному ритму автономной системы (117, 137, 292).

92. Реактивные периоды в иерархии спонтанных ритмов человека и их функциональное значение (Hildebrandt, 1977)	
Спонтанные ритмы	Реактивные периоды
Годовые ритмы	
6, 4, 3, 1,5 месяца	Специфическая, трофически-пластическая адаптация (хронизация, «избыточный отдых»)
Месячный ритм	
21, 14, 9–10, 7 дней	Общая и функциональная адаптация (саногенез, длительный отдых)
Суточный ритм	
12, 8, 6, 4 часа	Центрально скоординированный отдых (общее вегетативное переключение)
Часовой ритм	
Например, 2 минуты	Локальный отдых (питательные рефлексы)
Минутный ритм	

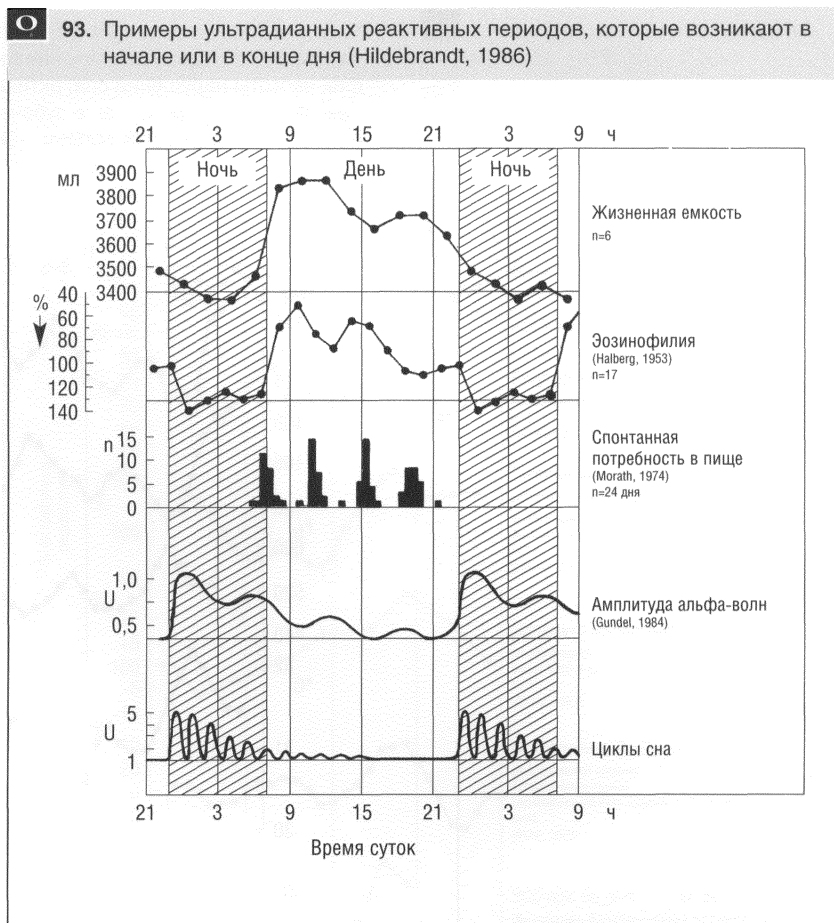
Ультрадианные реактивные периоды

Представление реактивных периодов этого частотного диапазона можно показать с учетом смещенных ультрадианных волн процессов с суточным ритмом. Они, как правило, проявляются по утрам и в первой половине дня как следствие активации максимальной амплитуды, постепенно затихая к вечеру и полностью исчезая в ночное время. Обычные периоды в 12, 8, 6 часов являются производными от 24-часовых ритмов. Различные примеры представлены на 📺 93.

Производные
от 24-часового ритма

Инфрадианные реактивные периоды
(циркасемисептанные, циркасептанные,
циркасемидеканные и циркадеканные периоды)

И в инфрадианном диапазоне при соответствующих внешних раздражителях могут возникать комплексные периодические реакции, в которых на первый план выходит один из периодов, в то время как другие постепенно затихают.



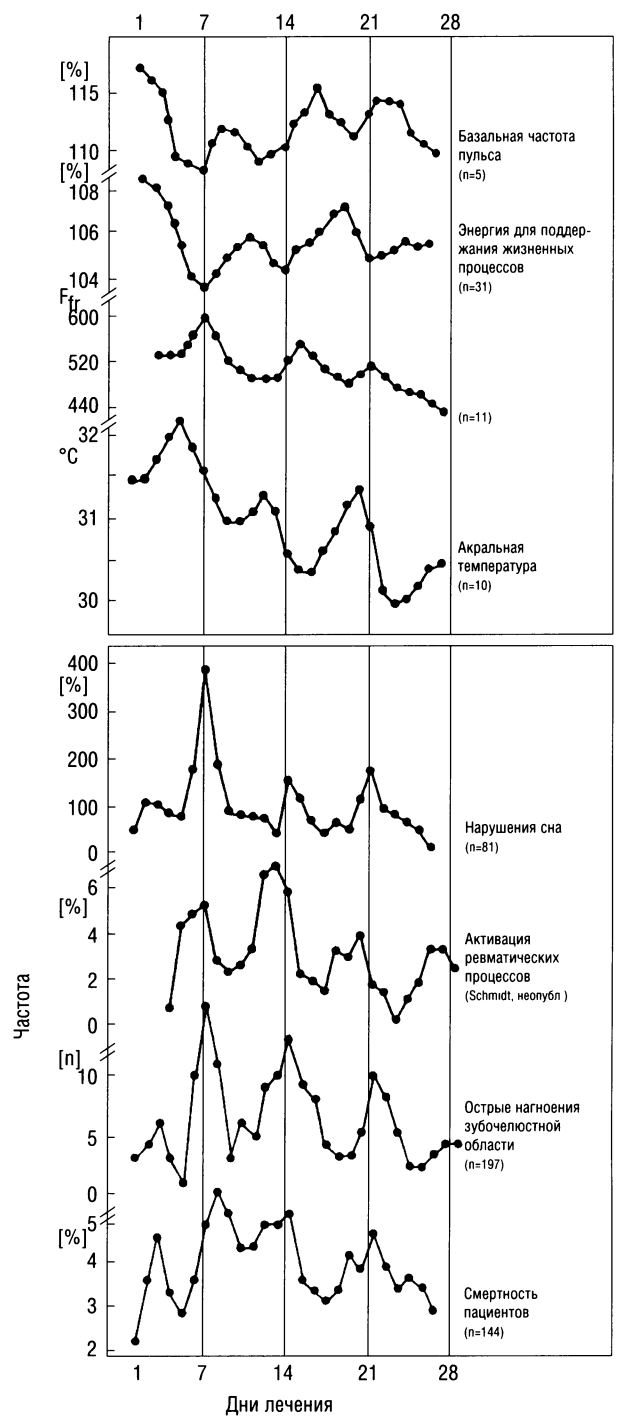
В этой связи необходимо продемонстрировать примеры, как путем простого анализа имеющихся материалов и длительных наблюдений за пациентами и процессом лечения (например, дневниковыми записями больных) можно получить различные типы реактивных периодов в инфрадианном диапазоне. Речь в данном случае идет о циркасептанной и циркадеканной реактивной периодике, которая имеет доминирующее значение для функционально-адаптивных и терапевтических процессов.

На **94** приводятся изменения 4 различных параметров во время 4-недельного курса санаторно-курортного лечения в сравнении с частотой кризов терапии по данным различных курортов. Четкий циркасептантный характер со снижающейся амплитудой показывает, что на 7-й, 14-й и 21-й дни пребывания на курорте отмечаются максимумы негативных кризов. Они подчинены эрготропным кризам периодических общих вегетативных переключений (139, 177).

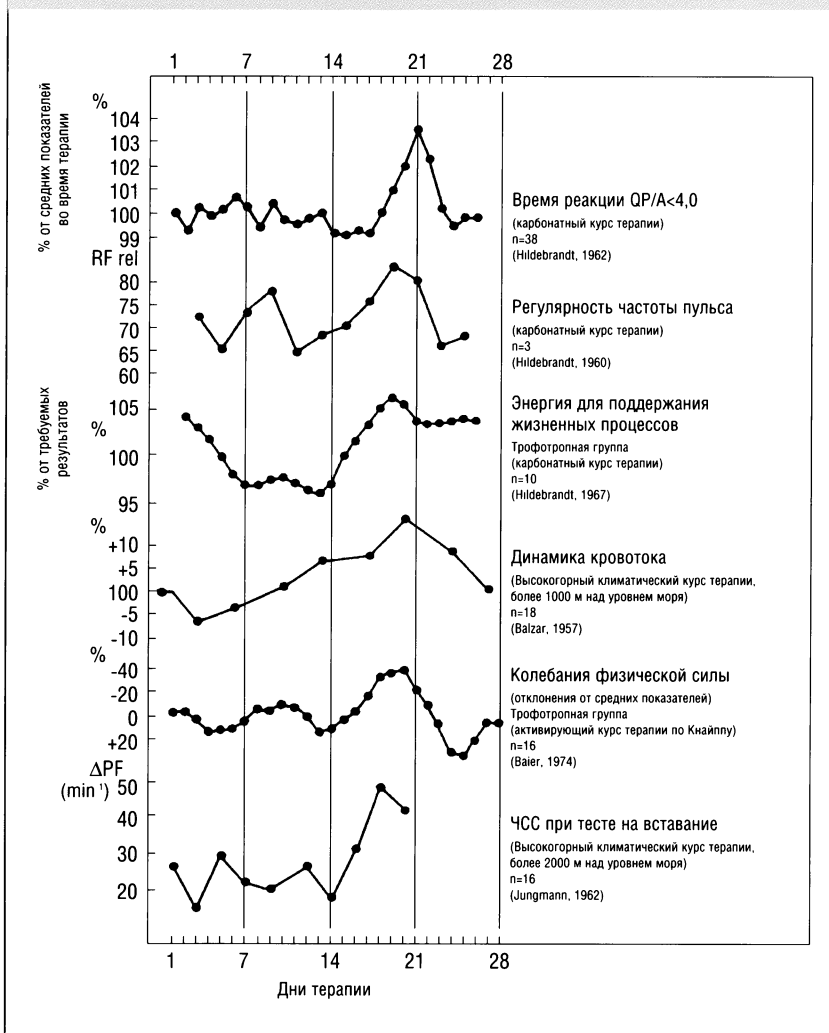
Циркасептанная и циркадеканная реактивная периодика

Общие вегетативные переключения

94. Вверху: графики периодичности различных параметров во время различных видов курсового лечения (по данным литературы). Внизу: график частоты нарушений сна, активации ревматических процессов, начала гнойных процессов в зубочелюстной области и смертности пациентов на курорте (Hildebrandt, 1989)



95. Примеры изменений функциональных параметров. Результаты исследований на различных курортах (Hildebrandt, 1977)



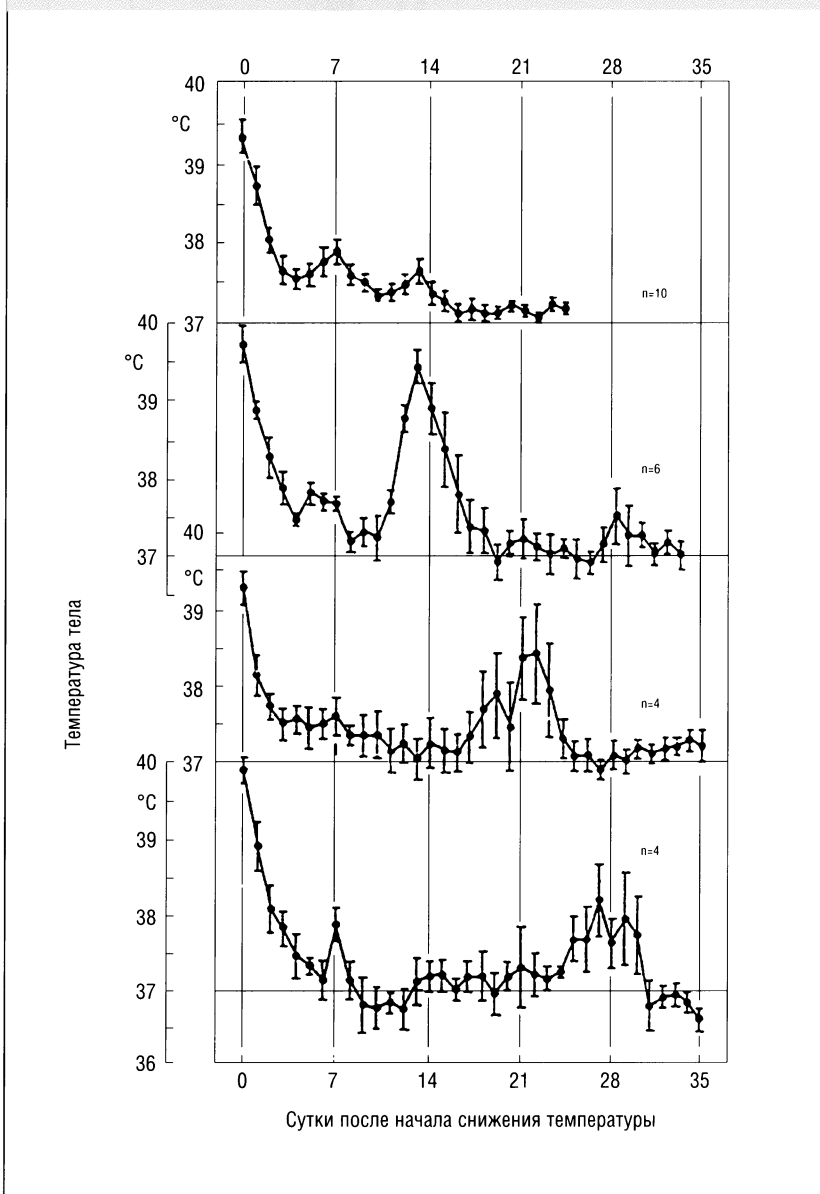
Два нижних графика на **94** позволяют распознать в течение первых недель наличие циркасептанной периодики (кризис третьего дня) (94, 97).

На **95** представлены графики различных функциональных параметров с 10-дневной (циркадеканной) реактивной периодикой. Амплитуда этих периодов в отличие от циркасептаных ритмов постепенно нарастает и около 20-х суток достигает критической величины. Данный тип изменений был выявлен и при систематическом контроле параметров самочувствия (18, 139).

Кризисный максимум циркадеканной периодики

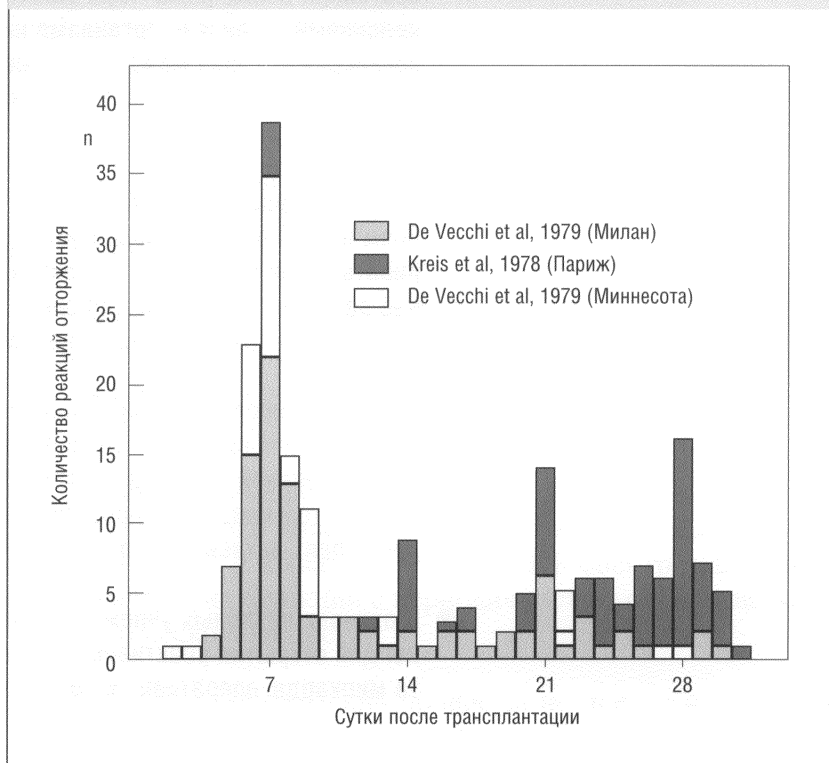
Периодические общие вегетативные переключения особо затрагивают иммунологические функции организма. Например, для различных инфекционных заболеваний уже давно известна циркасептанная периодика в развитии заболевания и лихора-

96. Усредненные графики развития температуры у детей со скарлатиной, не проходивших антибактериальной терапии, синхронизированные по пику гипертермии. Сверху вниз: течение заболевания без осложнений; развитие отита после скарлатины спустя 2 недели после пика температуры; развитие нефрита в конце третьей недели; развитие ветрянки через четыре недели (Hildebrandt, 1977)



дочных проявлений. На **96** приводится пример развития лихорадочных проявлений у больных скарлатиной с осложнениями или без них. На всех графиках четко видна циркасептанная периодика, даже если присутствует мультипликация периодов. В настоящее время лучше всего изучено циркасептанное периодическое течение реакций отторжения после проведенных трансплантаций (**97**). Пик критических событий, приходя-

- 97.** Частота развития реакции отторжения после трансплантации почек. Составлено по данным трех различных исследований с различными методами терапии (Levi, Halberg, 1982)



шийся на 7-е, 14-е и 21-е сутки терапии, были известны еще врачам античности и Средневековья (154).

Архивы лечебных учреждений содержат бесценный материал для открытия и изучения реактивных периодов, например, после оперативных вмешательств, инфарктов миокарда, инсультов и пр. (57, 105, 322). В каждом конкретном случае могут возникать новые задачи, которые должны быть решены в рамках практических исследований (266).

- Все возникающие в организме ритмы могут быть разделены на спонтанные ритмы и реактивные периоды. Спонтанные ритмы возникают в условиях покоя, а реактивные периоды – при нагрузке.
- Реактивные периоды, отличающиеся от спонтанных ритмов частотой и периодичностью, являются ответом организма на сильное раздражение или острое заболевание. С их помощью организм использует экспоненциальную способность к отдыху для восстановления за счет удлинения и увеличения фаз отдыха.

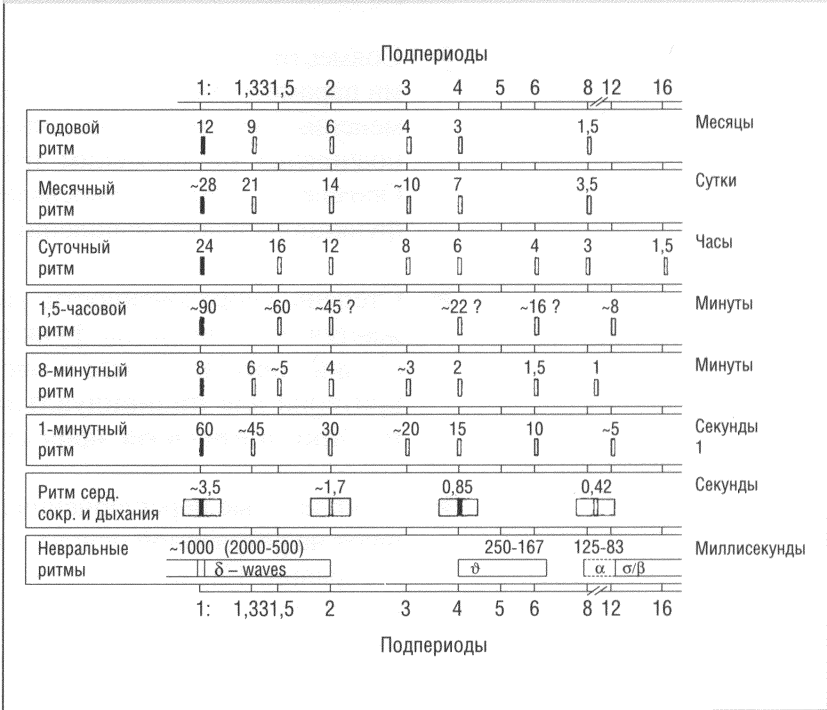
- Между отдельными ритмами организма могут возникать эффекты наложения и синхронизации, которые обычно наблюдаются в состоянии покоя, реже – при сильной нагрузке. Они являются проявлениями установки организма на экономию, которая ведет к согласованию фаз между различными функциями организма (например, дыхание и пульс, связь частоты сердечных сокращений и ритма бега).
- Целочисленные отношения между ритмами тела (например, дыханием и ЧСС) обычно проявляются во время сна и могут рассматриваться как проявление интактной способности к отдыху. В случае заболевания это соотношение часто нарушается и восстанавливается в период выздоровления или терапии.
- Последние исследования вариабельности частоты сердечных сокращений показывают, что тонус парасимпатической и симпатической нервной системы проявляется в различной ритмике. Знание об этом позволяет проводить неинвазивное определение тонуса обеих ветвей вегетативной нервной системы.
- В архивах лечебных учреждений содержатся бесценные материалы для открытия реактивных периодов, например, после инфаркта миокарда, оперативных вмешательств и инсультов.

Знание результатов и принципов проведения хронобиологических исследований преимущественно опирается на следующие положения:

- Временно-ритмическая упорядоченность является интегрированным компонентом всех жизненных процессов и представляет собой комплементарный аспект для морфологического анализа.
- Подобная временная упорядоченность не ограничивается только широко известными ритмами (суточным, менструальным), а охватывает широкий спектр различных ритмических функций с периодичностью от миллисекунды до нескольких лет.
- Различные ритмические процессы не представляют единый конгломерат отдельных функций, а находятся в комплексном взаимодействии между собой, поддерживая иерархическую структуру фазовых и частотных отношений. При этом длинноволновые переключения всего организма регулируются геофизическими и космическими ритмами (за счет синхронизации).
- Совместное наблюдение за различными функциональными параметрами позволяет понять, что их спонтанные изменения подчинены определенным целям. Эти цели также подчинены ритмическим изменениям (гомеодинамика). Осознание этих взаимосвязей приводит к расширению функционального мышления.
- Степень упорядоченности ритмических функций выражается во влиянии на функциональную экономию и состояние организма, что позволяет вывести практические критерии для **индивидуальной функциональной диагностики и прогноза эффективности терапии**.
- Комплексные переключения длинноволновых ритмов имеют на регулярной основе предпосылки для диагностики и терапии. Наряду с учетом этих динамических соотношений в числе прочих диагностических критериев, на них нужно обращать внимание и при разработке **временной схемы терапии**.

- Регулирующее и синхронизирующее влияние временной упорядоченности на эндогенные временные структуры организма подразумевает тестирование возможности оптимизировать связь организма с окружающей средой за счет **упорядоченной по времени терапии**. Она требуется не только при нарушениях временных структур, но и для преодоления последствий ночной и сменной работы, а также для нейросинхронизации при перемещении через несколько временных зон.
- Если в состоянии покоя и полной адаптации ритмические процессы ограничены несколькими активными спонтанными ритмами, при физиологических и патологических нагрузках организм может ритмически упорядочить собственные реакции (**реактивные периоды**). Возникающие при этом эндогенные временные структуры существуют до тех пор, пока компенсаторные механизмы организма снова не восстановят вегетативное равновесие спонтанных ритмов.
- Общий спектр ритмических процессов охватывает целый ряд спонтанных «ключевых точек» (📌 98), которые находятся в частотном соотношении 8:1 (три октавы). Промежуточные диапазоны, в которых в основном и прохо-

98. Частотные отношения внутри различных уровней спонтанных ритмических функций по основным диапазонам периодичности («периодическая система» биоритмов человека) (модифицированный вариант Hildebrandt, 1987)



дят реактивные периодические процессы, находятся в гармоничных целочисленных отношениях (пропорциях) с полосами диапазона, соответствующими периодам **периодической системы** (106, 107). В коротковолновом диапазоне расположение частот ритмических функций обеспечивается модулирующим воздействием.

Нарастающее вместе с развитием цивилизации «отступление» от естественных ритмических порядков (временная эмансипация), которое сопровождается увеличением числа хронических «болезней цивилизации» с нарушенной временной структурой и отсутствием тенденции к сааногенезу, ставит перед нами задачи хроногигиены, включающей социоэкологические проблемы поведения и взаимодействия с окружающей средой.

Литература

1. Agishi Y., Hildebrandt G. (1989): Chronobiological aspects of physical therapy and treatment. Noboribetsu, Japan: Hokkaido University Medical Library Series Vol. 22.
2. Agishi Y., Hildebrandt G. (1997): Chronobiologische Gesichtspunkte zur Physikalischen Therapie und Kurortbehandlung. Hamburg: Dr. Kovac.
3. Akerstedt T. (1976): Inter-individual differences in adjustment to shift work. Proceedings of the 6th Congress. Maryland: International Ergonomics Association.
4. Akerstedt T., Gillberg M. (1976): Interindividual differences in circadian patterns of catecholamine excretion, body temperature, performance and subjective arousal. *Biol. Psychol.*; 4: 277–292.
5. Akerstedt T., Torsvall L. (1981): Shift work. Shift-dependent well-being and individual differences. *Ergonomics*; 24: 265–273.
6. Amthauer R. (1973): Intelligenz-Struktur I-S-T 70. Göttingen: Hogrefe.
7. Arendt J., Bojakowski C., Folkard S., et al. (1985): Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. In: Evered D., Clark S., eds. *Photoperiodism, melatonin and the pineal*. London: Pitman, 266–283.
8. Arendt J., Borbely A.A., Francy C., Wright J. (1989): The effects of chronic small doses of melatonin given in the late afternoon on fatigue in man: a preliminary study. *Neuroscience Letter*; 45: 317–321.
9. Armstrong S. (1989): Melatonin: the internal Zeitgeber in mammals? *Pineal Research Review*; 7: 157–202.
10. Aschoff J. (1960): Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harbour Symp. Quant. Biology*; 25: 11–28.
11. Aschoff J., Wever R. (1962): Spontanrhythmik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber. *Naturwissenschaften*; 49: 337–342.
12. Aschoff J. (1965): *Circadian Clocks*. Amsterdam: North Holland Publishing Comp.
13. Aschoff J., Giedke H., Pöppel E., Wever R. (1972): The influence of sleep-interruption and of sleep-deprivation on circadian rhythms in human performance. In: Colquhoun W.P., ed.: *Aspects of human efficiency - Diurnal rhythms and loss of sleep*. London: The English Universities Press Limited, 128–152.
14. Aschoff J., Biebach H., Heise A., Mount L.E. (1973): Day-night variation in heat balance. In: Montheith J.L., Mount L.E., eds.: *Heat loss from animal and man*. London: Butterworths, 147–172.
15. Aschoff J. (1987): Masking of circadian rhythms by zeitgebers as opposed to entrainment. In: *Proceedings of the 18th International Conference on Chronobiology*. Leiden (Holland): ISC.
16. Atwood C.S., James J.R., Keil U., Roberts N.K., Hartmann P.E. (1991): Circadian changes in salivary constituents and conductivity in women and men. *Chronobiologia*; 18: 1125–1140.
17. Backon J. (1988): Forum: Changes in blood glucose levels induced by differential forced unilateral nostril breathing, a technique which affects both brain hemisphericity and autonomic activity. *Med. Sci. Research*; 16: 1197–1199.
18. Baier H., Friedrich D., Hildebrandt G. (1974): Zur Frage der reaktiven Periodik im Kurverlauf. *Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde*; 21: 97–103.
19. Baier H., Rompel C. (1977): Der Einfluß thermischer Umgebungshedingungen auf den Trainingserfolg beim Ausdauertraining. *Arbeitsberichte des Sonderforschungsbereiches »Adaptation und Rehabilitation« (SFB 122)*, Marburg/Lahn; 4: 547–582.
20. Batschelet E. (1981): *Circular Statistics in Biology*. London, etc.: Academic Press.
21. Berger M., Hohagen F., König A., Vollmann J., Lohner H., Faller C., Edali N., Riemann D. (1995): Chronotherapeutische Ansätze bei depressiven Erkrankungen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*; 145 (17/18): 418–422.
22. Besthorn H.P. (1980): Tagesrhythmische Schwankungen der Reagibilität beim Zigaretten-Rauchen. *Med. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn*.
23. Besthorn G. (1981): Über den Tagesrhythmus der Tränensekretion unter besonderer Berücksichtigung der Seitendominanz. *Med. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn*.
24. Bochnik H.J. (1958): Tagesschwankungen der muskulären Leistungsfähigkeit. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*; 178: 270–275.
25. Bock S.J., Boyette M. (1995): Wunderhormon Melatonin (Die Quelle von Jugend und Gesundheit). München: Knauer.
26. Borbely A.A. (1982): A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol.*; 1: 195–204.
27. Borbely A.A., Valetx J.L. (1984): *Sleep Mechanisms*. Berlin, etc.: Springer.
28. Böckler H. (1970): Sportliche Leistungsfähigkeit während des menstruellen Zyklus und unter Östrogen-Gestagen-Kombination. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 95: 2482–2487.
29. Brickenkamp R. (1975): Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, Handanweisung. Göttingen, etc.: Hogrefe.
30. Brüggemann W. (1980): *Kneipptherapie. Ein Lehrbuch*. Berlin, etc.: Springer.

31. *Buck G.* (1984): Vegetative Reagibilität und circadiane Phasenlage. Spektralanalytische Untersuchungen über die reaktiv-periodische Überlagerung der Tagesgänge von Puls- und Atemfrequenz. Med. Inaug.-Diss, Marburg/Lahn.
32. *Bücher K.* (1899): Arbeit und Rhythmus. Leipzig: BG Teubner.
33. *Bünning E.* (1937): Die endogene Tagesrhythmik als Grundlage der photopenodischen Reaktion. Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft; 54: 590–607.
34. *Bünning E.* (1977): Die physiologische Uhr. Circadiane Rhythmik und Biochronometrie. (3. Aufl.) Berlin, etc.: Springer.
35. *Cupani F., Consoli A., Del Ponte A., Ferrara D., Guanano T., Sensi S.* (1984): Morning-afternoon variation of specific dynamic action of nutrients. In: Haus E., Rabat H.F. eds.: Chronobiology 1982–1983. Basel, etc.: Karger. 480–483.
36. *Clauser G.* (1954): Die Kopfuhr. Stuttgart: Enke.
37. *Conroy R.T.W.L., Mills J.N.* (1970): Human Circadian Rhythms. London: J.A. Churchill.
38. *Czeisler C.A., Brown E.N., Ronda J.M., Kronauer R.E., Richardson G.S., Freitag W.O.* (1985): A clinical method to assess the endogenous circadian phase (ECP) of the deep circadian oscillator in man. Sleep Research; 14: 295.
39. *Czeisler C.A., Johnson M.D., Daffy J.F., Brown E.N., Ronda J.M.* (1990): Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. New England Journal of Medicine; 322: 1253–1259.
40. *Daan S., Beersma D.G.M., Borbely A.* (1984): Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. American Journal of Physiology; 246: 161–178.
41. *Damm F., Döring G., Hildebrandt G.* (1974): Untersuchungen über den Tagesgang der Hautdurchblutung und Hauttemperatur unter besonderer Berücksichtigung der physikalischen Temperaturregulation. Z. Phys. Med. u. Rehab.; 15: 1–5.
42. *Daubert K.* (1968): Das kausale Problem der Wetterfühligkeit. Heilkunst; 81: 2–10.
43. *Davenport H.W.* (1971): Physiologie der Verdauung. Eine Einführung. Stuttgart, etc.: Schattauer.
44. *Daves C.* (1974): Rhythms in salivary flow rate and composition. Int. J. Chronobiol.; 2: 253–279.
45. *Demuth F., Hoffmann T.* (1992): Effekte eines Ergometertrainings auf Herz und Kreislauf von gering belastbaren kardiologischen AHB-Patienten im Kurlängsschnitt. Ein Vergleich zwischen Vor- und Nachmittagstraining. Wissenschaftl. Arbeitstagung »Aktuelle Ergebnisse der Physikalischen Medizin und Kurortmedizin« der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation und der Mittelrheinischen Studiengesellschaft für Klimatologie und Balneologie, Bad Wildungen, 9–11.
46. *Derer L.* (1956): Concealed macroperiodicity in the reactions of the human organism. Rev. czech. Med.; 2: 277.
47. *Diez-Noguera A., Cambras T.* (1992): Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang.
48. *Di Rienzo M., Mancina G., Parati G., Pedotti A., Zanchetti A.* (1993): Blood Pressure and Heart Rate Variability. Computer Analysis, Modelling and Clinical Applications. Amsterdam, etc.: IOS Press.
49. *Döring G.K.* (1951): Eine exakte und zugleich anschauliche Darstellung von Mittelwertkurven bei cyclisch schwankenden Funktionen. Klin. Wschr.; 29: 583–584.
50. *Döring G.K., Feustel E.* (1954): Menstruationszyklus und Wasserhaushalt. Med. Welt; 1713–1714.
51. *Dresler A.* (1941): Die subjektive Photometrie farbiger Lichter. Naturwissenschaften; 16: 225–231.
52. *Dupont W., Hildebrandt G.* (1971): Messungen der Pulswellenlaufzeit Herz-Fuß zur Beurteilung der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung bei Gesunden und Hypertonikern. Z. Kreislaufforsch.; 11: 986–993.
53. *Eckermann P.* (1969): Untersuchungen an einem Kreislaufmodell mittels Analogrechner. Inaug.-Diss. Rostock.
54. *Endres K., Schad W.* (1997): Biologie des Mondes. Stuttgart: Hirzel.
55. *Engel R., Hildebrandt G.* (1969): Die rhythmischen Schwankungen der Reaktionszeit beim Menschen. Psychol. Forsch.; 32: 324–336.
56. *Engel P.* (1970): Über Schwankungen der morgendlichen Aufwachwerte des Blutdrucks im Menstruationszyklus. Ein Beitrag zur Selbstkontrolle des Blutdrucks. Med. Welt; 21: 496–501.
57. *Engel P., Hildebrandt G.* (1975): Langsschnittuntersuchungen über das orthostatische Training nach Querschnittslähmung bzw. Skoliose-Operation. Z. Phys. Med.; 4: 23–28.
58. *Engelmann W., Klemke W.* (1983): Biorhythmen. Heidelberg: Quelle u. Meyer.
59. *Ertel S.* (1996): Space, weather and revolutions. Chizevsky's heliobiological claim scrutinized. Studia psychologica; 38: 3–22.
60. *Feuchtersleben E.v.* (1879): Zur Diätetik der Seele. Universalbibliothek Nr. 1281. Leipzig: P. Reclam.
61. *Fiser B., Siegelova B., Turti T., Syutkina K.V., Cornelissen G., Grigoriev A.E., Mitish M.D., Abramian A.S., Dusek J., Nekvasil R., Al-Kubati*

- M., Muchova L., Halberg F. (1996): Neonatal blood pressure and heart rate rhythms: multiseptan over circadian prominence. In: Spontaneous Motor Activity as a Diagnostic Tool. Assessment of the Young Nervous System. Graz.
62. Foerster H. von (1971): Computing in the semantic domain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 184: 239.
63. Folkard S. (1979): Time of day and level of processing. *Memory and Cognition*; 7: 47–252.
64. Folkard S., Monk T.H. (1980): Circadian rhythms in human memory. *Brit. J. Psychol.*; 71: 295–307.
65. Folkard S., Monk T.M. (1983): Chronopsychology: Circadian rhythms and human performance. In: Gale A., Edwards J.A., eds.: *Physiological Correlates of Human Behavior*. London: Acad. Press, 57–78.
66. Forsgren E.A. (1953): On the relationship between the formation of bile and glycogen in the liver of rabbits. *Scand. Arch. Physiol*; 137–156.
67. Frank D. (1974): Der subjektive Verlauf einer aktivierenden Kneipp-Kurbehandlung in Abhängigkeit von reaktiv-periodischen und jahreszeitlichen Einflüssen. *Med. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn*.
68. Frisch K.v. (1950): Die Sonne als Kompass im Leben der Bienen. *Experientia*; 6: 210–221.
69. Frisch K.v. (1965): *Tanzsprache und Orientierung der Bienen*, Berlin, etc.: Springer.
70. Frisch K.v. (1974): Decoding the language of the bee. *Science*; 185: 663.
71. Gadermann E., Hildebrandt G., Jungmann H. (1961): Über harmonische Beziehungen zwischen Pulsrhythmus und arterieller Grundschwingung. *Z. f. Kreislaufforsch.*; 50: 805–814.
72. Goldmann B. (1980): Spektralanalytische Untersuchungen zum Tagesgang der Schwankungen des Herzschlages im Atem-, Blutdruck- und Minutenrhythmus beim Menschen, *Med. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn*.
73. Golenhofen K., Hildebrandt G. (1958): Die Beziehungen des Blutdruckrhythmus zu Atmung und peripherer Durchblutung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*; 267: 27–45.
74. Golenhofen K. (1962): Physiologie des menschlichen Muskelkreislaufes. *Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg*; 83/84: 167–254.
75. Golenhofen K., Loh D.v. (1970): Elektrophysiologische Untersuchungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten *Taenia coli* des Meerschweinchens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*; 314: 312–328.
76. Golenhofen K. (1987): Endogenous Rhythms in Mammalian Smooth Muscle. In: Hildebrandt G., Moog R., Raschke F. (Eds.): *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 26–38.
77. Grünwidl A. (1996): unveröffentlichtes Manuskript, Graz: Physiologisches Institut. Arbeitsgruppe für Adaptationsphysiologie.
78. Gundel A., Wegmann H.M. (1987): Resynchronization of the circadian system following a 9-hr advance or a delay zeitgeber shift: real flights and simulations by a van der Pol oscillator. In: Pauly J.E.P., Scheving K.E., eds.: *Advances in Chronobiology. Part B*. New York: Liss, 391–401.
79. Gutenbrunner C. (1989): Spathery in urological diseases. *J. Phys. Med. Baln. Clim.* 52: 194–203.
80. Gutenbrunner C., Agishi Y., Knorr H., Asanuma Y., Fujiya S., Mikamo S. (1989): Untersuchungen über Einflüsse von Atmung und lokaler Erwärmung auf die Vasomotions-Frequenz der Hautgefäße. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.*; 18: 289.
81. Gutenbrunner C. (1990): Muskeltraining und Muskelüberlastung, in: Heltinger T. Hrsg. *Dokumentation Arbeitswissenschaften. Vol. 22*. Köln: Dr. Otto Schmidt KG.
82. Gutenbrunner C., Hildebrandt G., Moog R. (Eds.): *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang.
83. Gutenbrunner C., Hildebrandt G. (1994): *Handbuch der Heilwasser-Trinkkuren. Theorie und Praxis*. Stuttgart: Sonntag.
84. Gutenbrunner C., Rohleder-Stiller C., Elcherid A. (1995): Untersuchungen über die Wirkung sulfathaltiger Heilwässer auf die Gallenblasengröße - Hormonelle Steuerungsmechanismen und tageszeitliche Einflüsse. In: Pralzel H.G., ed.: *Health Resort Medicine*, Geretsried: ISMH, 235–242.
85. Gwinner E. (1968): Circannuale Periodik als Grundlage des jahreszeitlichen Funktionwechsels bei Zugvögeln. *J. Orn.*; 109: 70–95.
86. Haken H., Koepchen H.P. (1990): Rhythms in Physiological Systems. *Proceedings of the International Symposium at Schloss Elmau*. Berlin: Springer; 55: 208–740.
87. Halberg F., Engeli M., Hamburger C., Hillmann D. (1965): Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-Ketosteroid: probable androgen induced circaseptan desynchronization. *Acta endocr.*; 103: 5–54.
88. Halberg F. (1967): Claude Bernard and the »extreme variability of the internal milieu«. In: Grande F., Visscher M.B., eds.: *Claude Bernard and Experimental Medicine*. Cambridge, Massachusetts: Schenkman Publishing Company, 193–210.
89. Halberg F. (1969): *Chronobiology*. *Arm. Rev. Physiol*; 31: 675–725.
90. Halberg F., Johnson E.A., Nelson W., Runge W., Sothorn R. (1972): *Autorhythmometry - Procedures for Physiologie Self-Measurements*

- and their Analysis. The Physiology Teacher; 1: 1–11.
91. Halberg F. (1973): Chronobiology und Autorhythmometrie. Fortschr. Med.; 91: 131–135.
 92. Halberg F., Lauro R., Carandente F. (1976): Autorhythmometry leads from single-sample medical check-ups toward a health science of time series. La Ricerca Clin. Lab.; 6: 207–250.
 93. Halberg F., Carandente F., Cornelissen G., Catinas G.S. (1977): Glossary of Chronobiology. Chronobiologia; 4: 1–189.
 94. Halberg E., Halberg F., Halberg J., Halberg F. (1985): Circaseptan (about 7-day) and circasemiseptan (about 3,5-day) rhythms and contributions by Ladislav Derer. Biologia (Bratislava); 40: 1119–1141.
 95. Halberg E., Barnwell F., Hrushesky W., Lakatua D. (1986): Chronobiology. A science in tune with the rhythms of life, Minneapolis: Earl Bakken, 1–20.
 96. Halberg F., Cornelissen G., Bingham C. (1986): Neonatal monitoring to assess risk for hypertension. Postgrad. Med.; 79: 44–46.
 97. Halberg E., Halberg F., Halberg J., Halberg F. (1986): Circaseptan (about 7-day) and circasemiseptan (about 3,5-day) rhythms and contributions by Ladislav Derer. Biologia (Bratislava); 41: 233–252.
 98. Halberg F., Cornelissen G., Carandente F. (1991): On with the human chronome initiative: the legacy of Norberto Motalbetti. Chronobiologia; 18: 105–106.
 99. Halberg F., Cornelissen G. (1991): Consensus concerning the chronome and the addition to statistical significance of scientific signification. Biochim. Clin.; 15: 159–162.
 100. Halberg F., Cornelissen G., Wrbsky P., et al. (1994): About 3,5-day (circasemiseptan) and about 7-day (circaseptan) blood pressure features in human prematurity. Chronobiologia; 21: 146–151.
 101. Halberg F. (1995): The week in phylogeny and ontogeny: Opportunities for oncology. In vivo; 9: 269–278.
 102. Haus E., Lakatua D.J., Sackett-Lundeen L.L., Swoyer J.: In: Rietveld W.J. ed.: Clinical Aspects of Chronobiology. CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, Den Haag, 13–83.
 103. Heckert H. (1961): Lunationsrhythmen des menschlichen Organismus. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig KG.
 104. Heckmann C., Hildebrandt G., Hoffmann E., Klemp G., Raschke F. (1979): Über den Einfluß der Tagesrhythmik auf die erythropoetische Reaktion. Untersuchungen nach intermittierender Unterdruckbelastung. Z. Phys. Med.; 8: 135–144.
 105. Heckmann C. (1994): Chronobiologische Bausteine zur pathologischen und therapeutischen Physiologie. Habil.-Schrift Univ. Witten-Herdecke.
 106. Hejl Z. (1986): Periodisches System biologischer Rhythmen. 3. DDR-UdSSR Symposium Chronobiologie und Chronomedizin, 1.–6. Juli 1986. Halle (Saale). ref. P.51.
 107. Hejl Z., Pachabradsky J., Vitek L. (1991): Periodic System of Biological Rhythms: Spectrum of Human Physiological Periodicities. In: Surowiak J., Lewandowski M., eds.: Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications. Frankfurt am Main etc.: Peter Lang, 237–241.
 108. Heller M. (1981): Die Wirkung lokaler Wärmeanwendungen (Fango- Paraffin-Packungen) auf Kreislauf und Thermoregulation bei Applikation zu verschiedenen Tageszeiten, Med Inaug.-Diss. Marburg/Lahn.
 109. Hildebrandt G. (1953): Über den Tagesgang der Atemfrequenz. Z. Klin. Med.; 150: 433–444.
 110. Hildebrandt G., Engelbertz P. (1953): Bedeutung der Tagesrhythmik für die physikalische Therapie. Arch. phys. Ther. (Leipzig); 5: 160–170.
 111. Hildebrandt G., Engelbenz P., Hildebrandt-Evers G. (1954): Physiologische Grundlagen für eine tageszeitliche Ordnung der Schwitzprozeduren. 2. Klin. Med.; 152: 446–468.
 112. Hildebrandt G. (1956): Unveröffentlichtes Manuskript. Beim Verfasser.
 113. Hildebrandt G. (1957): Über tagesrhythmische Steuerung der Reagibilität. Untersuchungen über den Tagesgang der akralen Wiedererwärmung. Arch. Phys. Ther. (Leipzig); 9: 292–303.
 114. Hildebrandt G. (1960): Die rhythmische Funktionsordnung von Puls und Atmung. Z. Angew. Bäder-u. Klimaheilk.; 7: 533–615.
 115. Hildebrandt G. (1961): Rhythmus und Regulation. Med. Welt; 2: 73–81.
 116. Hildebrandt G. (1962): Biologische Rhythmen und ihre Bedeutung für die Bäder- und Klimaheilkunde. In: Amelung W., Evers A. (Hrsg.): Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde. Stuttgart: Schattauer, 730–785.
 117. Hildebrandt G. (1962): Reaktive Perioden und Spontanrhythmik. Reports VII. Conference of the Society for biological Rhythms. Siena 1960. Panminerva Medica, Torino, 75–82.
 118. Hildebrandt G. (1963): Die Bedeutung der Atemstossmessung (Pneumometrie) für die Atemfunktionsdiagnostik in der Praxis. Arztl. Forschg.; 17: 571–578.
 119. Hildebrandt G. (1967): Die Koordination rhythmischer Funktionen beim Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.; 73: 922–941.
 120. Hildebrandt G., Dupont W. (1968): Die Beurteilung der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung durch Messung der Pulswellenlaufzeit. Pflügers Arch. ges. Physiol. 300: R61.
 121. Hildebrandt G., Witzernath A. (1969): Leistungsbereitschaft und vegetative Umstellung

- im Menstruationsrhythmus: Die cyclischen Schwankungen der Reaktionszeit. *Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol.*; 27: 266–282.
122. *Hildebrandt G.* (1969): Arterielle Pulsation und rhythmische Koordination. In: Pestel E., Liebau G., Hrsg.: Phänomen der pulsierenden Strömung im Blutkreislauf in technologischer, physiologischer und klinischer Sicht. Hochschulschriften. Mannheim, etc.: Bibliographisches Institut; 1: 34–52.
 123. *Hildebrandt G., Lowes E.M.* (1972): Tagesrhythmische Schwankungen der vegetativen Lichtreaktionen beim Menschen. *J. Interdiscipl. Cycle Res.*; 3: 289–301.
 124. *Hildebrandt G.* (1974): Circadian variations of thermoregulatory response in man. In: Scheving L.E., Halberg F., Pauly J.E., eds.: *Chronobiology*. Stuttgart: Georg Thieme, 234–240.
 125. *Hildebrandt G.* (1976): Biologische Rhythmen und Arbeit. Wien, etc.: Springer.
 126. *Hildebrandt G.* (1976): Outline of Chronohygiene. *Chronobiologia*; 3: 113–127.
 127. *Hildebrandt G.* (1977): Hygiogenese. Grundlinien einer therapeutischen Physiologie. Therapie-woche; 27: 5384–5397.
 128. *Hildebrandt G., Breithaupt H., Döhre S., Stratmann I., Werner M.* (1977): Untersuchungen zur arbeitsphysiologischen Bedeutung und Bestimmung der circadianen Phasentypen. 7. *Arbeitswiss.*; 31: 98–102.
 129. *Hildebrandt G., Hessberger J., Moog R., Rieck A., Stempel H., Wendt H.W.* (1977): Tagesrhythmische Einflüsse auf das Adaptationsvermögen des Menschen (Muskelkrafttraining, sensomotorisches Lernen, Kältehabituation). *Arbeitsberichte des Sonderforschungsbereiches »Adaptation und Rehabilitation«* (SFB 122); 4: 158–208.
 130. *Hildebrandt G., Bestehorn H.P., Stempel H.* (1977): Circadian Variation of a non-specific activation system in man. In: Tromp S.W., ed.: *Progress in Human Biometeorology*. Amsterdam: Swets&Zeitlinger; 1: 223–232.
 131. *Hildebrandt G.* (1978): Chronobiologische Grundlagen der Prävention und Rehabilitation. *Z. angew. Bader-u.Klimahelk.*; 25: 326–346.
 132. *Hildebrandt G., Klein H.R.* (1979): Über die Phasenkoordination von mütterlichem und foetalem Herzrhythmus während der Schwangerschaft. *Klin. Wschr.*; 57: 87–91.
 133. *Hildebrandt G.* (1979): Rhythmical Functional Order and Man's Emancipation from the Time Factor. In: Schaefer K.E., Hildebrandt G., Macbeth N., eds.: *Basis of an individual physiology*. New York: Futura Publishing Company, 15–43.
 134. *Hildebrandt G.* (1980): Survey of Current Concepts Relative to Rhythms and Shift Work. In: Scheving L., Halberg F., eds.: *Chronobiology: Principles and Applications to Shifts in Schedules*. NATO Advanced study institutes series D. Nr.3. Alphen aan den Rijn: Sijthoff & Noordhoff International Publishers B.V, 261–292.
 135. *Hildebrandt G.* (1980): Chronobiologische Grundlagen der Ordnungstherapie. In: Brüggemann W., Hrsg.: *Kneipptherapie, ein Lehrbuch*. Berlin, etc.: Springer, 177–228.
 136. *Hildebrandt G.* (1981): Rhythmen (biologische) In: *Enzyklopädie Naturwissenschaft und Technik*. München: Moderne Industrie, 4: 3666–3678.
 137. *Hildebrandt G.* (1982): Zur Zellstruktur adaptiver Reaktionen. *Z. Physiother.*; 34: 23–34.
 138. *Hildebrandt G.* (1982): The time structure of adaptive processes. In: Hildebrandt G., Hensel H. Hrsg.: «*Biological Adaption*». Stuttgart, etc.: Thieme, 24–39.
 139. *Hildebrandt G.* (1985): Therapeutische Physiologie. Grundlagen der Kurortbehandlung. In: Amelung W., Hildebrandt G., Hrsg.: *Balneologie und medizinische Klimatologie*. Berlin, etc.: Springer.
 140. *Hildebrandt G.* (1985): Biologische Rhythmen und Umwelt des Menschen. In: Graul E.H., Pütter S. Hrsg.: *Environmentologie - Mensch und Umwelt*. Medicinale XV- Iserlon 28. u. 29.09.1985. Iserlohn: Medice Hausdruck, 1–43.
 141. *Hildebrandt G.* (1986): Chronobiologische Grundlagen der Ordnungstherapie. In: Brüggemann W., Hrsg.: *Kneipptherapie*. (2. Aufl.) Berlin, etc.: Springer, 170–221.
 142. *Hildebrandt G.* (1986): Functional significance of ultradian rhythms and reactive periodicity. *J. Interdiscipl. Cycle Res.*; 17: 307–319.
 143. *Hildebrandt G.* (1986): Coordination of cardiac and respiratory rhythms and therapeutical effects on it. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 253–263.
 144. *Hildebrandt G., Deitmer P., Moog R., Pöhlmann L.* (1987): Physiological criteria for the optimization of shift work (relations to field studies). In: Oginski A., Pokorski J., Rutenfranz J. eds.: *Contemporary advance in shift work research. Theoretical and practical aspects in the late eighties*. Krakow: Medical Academy, 121–131.
 145. *Hildebrandt G., Moog R., Raschke F., eds.* (1987): *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang.
 146. *Hildebrandt G., Pöhlmann L.* (1987): Chronobiologie des Schmerzes. *Heilkunst*: 100: 340–358.
 147. *Hildebrandt G.* (1987): The Autonomous Time Structure and Its Reactive Modifications in the Human Organism. In: Rensing L., an der Heiden U., Mackey M.C. eds.: *Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems*. Berlin, etc.: Springer, 160–175.

148. *Hildebrandt G.* (1988): Temporal order of ultradian rhythms in man. In: Hekken W.T.J., Kerkhof G.A., Rietfeld W.J., eds.: Trends in Chronobiology. Oxford etc.: Pergamon Press, 107–122.
149. *Hildebrandt G.* (1988): Allgemeine Grundlagen der physikalischen Medizin und Kurortbehandlung. In: Schneider J., Goecke C., Zysno E.A., Hrsg.: Praxis der gynäkologischen Balneo- und Physiotherapie. Stuttgart: Hippokrates, 11–23.
150. *Hildebrandt G.* (1988): Die Bedeutung circadianer Rhythmen für die Bewegungstherapie. Z. Phys. Med. 117: 72–75.
151. *Hildebrandt G.* (1989): Chronobiologische Grundlagen der Kurortbehandlung. In: Schmidt K.L., (Hrsg.): Kompendium der Balneologie und Kurortmedizin. Darmstadt: Steinkopff. 119–168.
152. *Hildebrandt G.* (1990): Circaseptane Reaktionsperiodik beim Menschen. Eine Zeitstruktur von Krankheit und Heilung. Therapeutikon; 4: 402–413.
153. *Hildebrandt G.* (1990): Allgemeine Grundlagen, Wirkprinzipien der Physikalischen Therapie. In: Drexel H., et al. Hrsg.: Physikalische Medizin. Stuttgart: Hippokrates, 13–80.
154. *Hildebrandt G., Bandt-Reges, I.* (1992): Chronobiologie in der Naturheilkunde. Grundlagen der Circaseptanperiodik. Heidelberg: Karl F. Haug.
155. *Hildebrandt G., Moog R., Kandler B.* (1992): Über den Verlauf einiger Befindensparameter während der Kurbehandlung in Bad Soden-Salmünster. Heilbad u. Kurort; 43: 54–59.
156. *Hildebrandt G.* (1992): Chronobiological aspects of endocrinology. In: Hiroshige T., Fujimoto S., Honma K., eds.: Endocrine Chronobiology. Sapporo: Hokkaido University Press; 3–14.
157. *Hildebrandt G.* (1992): Störungen des biologischen Tagesrhythmus durch das verlängerte Wochenende. In: Schicken K., Hrsg.: Fünf-Tage-Woche an der Waldorfschule? Erziehungskunst; 1: 34–37.
158. *Hildebrandt G.* (1993): Reactive modifications of the autonomous time structure of biological functions in man. Ann. Ist Super. Sanit.; 29: 545–557.
159. *Hildebrandt G., Pöhlmann L., Stempel H.* (1993): Chronobiologische Aspekte des Schmerzes. In: Stacher A., (Hrsg.): Ganzheitsmedizin und Schmerz. Dritter Wiener Dialog. Wien: Facultas-Universitätsverlag GmbH; 9: 40–61.
160. *Hildebrandt G.* (1993): Die Zeitgestalt des Menschen. In: Kniebe G. Hrsg.: Was ist Zeit? Stuttgart: Freies Geistesleben, 163–197.
161. *Hildebrandt G.* (1993). Physiologische Grundlagen einer hygienetisch orientierten Therapie. In: Albrecht H., Hrsg.: Heilkunde versus Medizin? Gesundheit und Krankheit aus der Sicht der Wissenschaften. Stuttgart: Hippokrates, 80–103.
162. *Hildebrandt G.* (1993): Rhythmische Strukturen in der Physiologie des Menschen und in der Musik. In: Petersen P., Fervers-Schorre B., Schwerdtfeger J. Hrsg.: Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin, etc.: Springer. 32–45.
163. *Hildebrandt G.* (1993): Coordination of biological rhythms. Frequency- and phase coordination of rhythmic functions in man. In: Gutenbrunner C., Hildebrandt G., Moog R., eds.: Chronobiology & Chronomedicine. Basic research and applications. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 194–215.
164. *Hildebrandt G.* (1994): Chronobiologische Aspekte des Kindes- und Jugendalters. Bildung und Erziehung; 47: 433–460.
165. *Hildebrandt G., Gutenbrunner C.* (1996): Über adaptive Normalisierung. Forsch. Komplementärmed; 3: 236–243.
166. *Hiroshige T., Fujimoto S., Honma K., eds.* (1992): Endocrine Chronobiology. Sapporo: Hokkaido University Press.
167. *Holst E.v.* (1939): Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. Ergebn. Physiol. 42: 228–306.
168. *Honzikova N., Fiser B., Konvickova E.* (1991): Spectral analysis of heart rate variability in premature newborns. In: Chronobiology & Chronomedicine. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 98–102.
169. *Horne J.A., Östberg O.* (1976): A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. International Journal of Chronobiology; 4: 97–110.
170. *Horst-Meyer H. zur, Heidelmann G.* (1953): Menstruationszyklus, Gravidität und akrale Hautdurchblutung. Schweiz. Med. Wochenschr.; 83: 450–452.
171. *Hufeland C.W.* (1817): Makrobiotik oder die Kunst das menschliche Leben zu verlängern. Reutlingen.
172. *Hühner K.* (1969): Die Periodik der DNS-Synthese nach unspezifischen Reizen. Arch. phys. Trier. (Leipzig); 21: 251–260.
173. *Jansen G., Rutenfranz J., Singer R.* (1966): Über die circadiane Rhythmik sensomotorischer Leistungen. Int. Zschr. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol.; 22: 65–83.
174. *Ilmarinen J., Klimt F., Rutenfranz J.* (1975): Circadian variations of aerobic power. In: Colquhoun P., et al.; Hrsg.: Experimental Studies of shift-work. Forschungsberichte d. Landes Nordrhein.-Westf. Nr. 2513. Opladen: Westdeutscher. 265–272.
175. *Ishihara K., Saitoh T.* (1984): Validity of the Japanese version of the morningness-eveningness questionnaire. Perc. and Mot. Skills; 59: 863–866.

176. *Jäger R.I.* (1970): Untersuchungen über den Seitigkeitswechsel der Nasenatmung. Med. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn.
177. *Jungmann H.* (1962): Das Klima in der Therapie innerer Erkrankungen. Untersuchungen im Hochgebirge und an der Nordsee. München: Barth.
178. *Kaiser H., Cornelissen G., Halberg F.* (1990): Paleochronobiology: circadian rhythms, gauges of adaptive Darwinian evolution, about 7-day (circaseptan) rhythms, gauges of integrative internal evolution. Progress in Clinical and Biological Research; 341: 755–762.
179. *Kapferer J.M.* (1954): Der nutzbare Anteil der Vitalkapazität (Tiffeneau-Test). Thoraxchirurgie; 1: 547–557.
180. *Kawai-Hitosi* (1954): The effect of pressure on the body surface upon the temperature of the human turbinate. J. Physiol. Soc. Japan; 16: 647–655.
181. *Kendall M.G.* (1975): Time-Series. London: Charles Griffin and Company Ltd.
182. *Kenner T.* (1979): Physical and mathematical modeling in cardiovascular systems. In: Hwang N.H.C., Gross D.R., Patel D.J., eds. Quantitative cardiovascular studies Clinical research applications and engineering principles. Baltimore: University Park Press.
183. *Kenner T.* (1986): On the role of optimization in the cardiovascular system. Bas. Res. Cardiol, 81, Suppl. 1: 73–78.
184. *Kenner C., et al.* (1995): Unveröffentlichtes Manuskript. Graz: Physiologisches Institut.
185. *Kerkhof G.A.* (1985): Interindividual differences in the human circadian system: A review. Biological Psychology; 20: 83–112.
186. *Klein K.K., Brüner H., Finger R., Schalkäuser K., Wegmann H.M.* (1966): Tagesrhythmik und Funktionsdiagnostik der peripheren Kreislaufregulation. Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol.; 23: 125–139.
187. *Klemp G.* (1976): Untersuchungen über den Einfluß der Tagesrhythmik auf die erythropoetische Reaktion nach intermittierender Unterdruckexposition. Marburg/Lahn: Med. Inaug.-Diss.
188. *Klöppel H.B.* (1980): Circannuale Änderungen der circadianen Phasenlage des Menschen. Marburg/Lahn: Humanbiol. Inaug.-Diss.
189. *Kneipp S.* (1974): So sollt ihr lehen. München: Ohrenwirth.
190. *Knoerchen R., Gundlach E.M., Hildebrandt G.* (1976): Tagesrhythmische Schwankungen der visuellen und vegetativen Lichtempfindlichkeit beim Menschen. In: Hilderandt G. Hrsg.: Biologische Rhythmen und Arbeit. Wien, etc.: Springer, 43–53.
191. *Knoerchen H.P.* (1974): Tagesrhythmische Untersuchungen zum Mechanismus der Bronchodilatation bei Arbeit (bronchomotorische Arbeitsreaktion). Marburg/Lahn: Med. Inaug.-Diss.
192. *Koepchen H.P.* (1962): Blutdruckrhythmik. Eine Untersuchung über die Bedeutung der zentralen Rhythmik für die nervöse Kreislaufsteuerung. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff.
193. *Kohlrausch W.* (1943): Periodische Änderungen des Sehens, eine neuentdeckte Anpassung des Auges an die Umwelt. Med. Klin.; 389.
194. *Kohlrausch W.* (1943): Periodische Änderungen des Farbensehens. In: »Film und Farbe«. Berlin: Schriftenreihe der Reichsfilmkammer. 9: 98–102.
195. *Kramer G.* (1953): Die Sonnenorientierung der Vögel. Verh. Dtsch. zool. Ges.; Freiburg, 72–84.
196. *Kreis H., Lacombe M., Noel L.H., Descamps J.M., Chailley J., Crosinier J.* (1978): Kidney-Graft Rejections: Has the need for steroids to be re-evaluated? Lancet, 2 (8101): 1169–1172.
197. *Kripke D.F.* (1985): Therapeutic effects of bright light in depressed patients. Ann. of the New York Academy of Sciences; 453: 270–281.
198. *Kümmel H.C., Schreiber K., Koenen J.v.* (1982): Untersuchungen zur Therapie mit Crataegus. Herzmedizin; 5: 157–165.
199. *Lacey L.* (1974): Lunaception. Der weibliche Körper in Harmonie mit dem Mondzyklus. Natürliche Geburtskontrolle. Berlin: Schwarze Katz.
200. *Lang H.J.* (1970): Mondphasenabhängigkeit des Farbensehens. Umschau Naturwiss. Techn.; 70: 445–446.
201. *Lavernhe J.* (1970): Wirkungen der Zeitverschiebung in der Luftfahrt auf das Flugpersonal. Münch. Med. Wschr.; 112: 1746–1752.
202. *Lavie P.* (1985): Ultradian Rhythms: Gates of Sleep and Wakefulness. In: Experimental Brain Research. Berlin, etc.: Springer, 12: 148–164.
203. *Lehmann G.* (1962): Praktische Arbeitsphysiologie. Stuttgart: Georg Thieme.
204. *Lehofer M., Moser M., Hoehn-Saric R., Hildebrandt G., Drnovsek B., Niederl T., Zapotoczky H.G.* (1996): Diminished pulse-respiration-coupling in depressed patients. Biological Psychiatry; 39: 526.
205. *Lemmer H.* (1984): Chronopharmakologie. Tagesrhythmus und Arzneimittel Wirkung. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft.
206. *Levi F., Hrushesky W., Haus E., Halberg F., Scheving L.E., Kennedy B.J.* (1980): Experimental chronocology. In: Scheving L.E., Halberg F., (eds.): Chronobiology: Principles and Applications to Shifts in Schedules. Alphen aan den Rijn. (The Netherlands): Sijthoff and Noordhoff.
207. *Levi F., Halberg F.* (1982): Circaseptan (about 7-day) bioperiodicity - spontaneous and reactive -

- and the search for pacemakers. *Ric. Clin. Lab.*; 12: 323–370.
208. *Levine H., Halberg F.* (1971): Clinical Aspects of Autorhythmometry. Little Rock.
 209. *Lewy A.J., Sack R.L.* (1986): Minireview: light therapy and psychiatry. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*; 183: 11–18.
 210. *Lewy A.J., Ahmed S., Jackson J.M.C., Sack R.L.* (1992): Melatonin Shifts Human Circadian Rhythms According to a Phase-Response Curve. *Chronobiology International*; 9: 380–392.
 211. *Lindsey J.K.* (1993): Models for Repeated Measurements. Oxford: Clarendon Press.
 212. *Linne C.v.* (1763): *Philosophia botanica*, Viennae. Sigmaringen: Jan Thorbecke.
 213. *Meier-Ewen K.* (1989): Tagesschläfrigkeit. Edition medizin. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft.
 214. *Mensen H.* (1988): Autogenes Training in Prävention und Rehabilitation. Erlangen: Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft.
 215. *Menzel W.* (1952): Wellenlänge, Phase und Amplitude der menschlichen Nierenrhythmik. *Ärzt. Forschung* 6; 1/455–462.
 216. *Menzel W.* (1955): Therapie unter dem Gesichtspunkt biologischer Rhythmen. In: Lampen H. et al. Hrsg.; Ergebnisse der Physikalisch-diätetischen Therapie. Dresden, etc.: Steinkopff; 5: 1–38.
 217. *Menzel W.* (1962): Menschliche Tag-Nacht-Rhythmik und Schichtarbeit. Basel, etc.: Schwabe.
 218. *Menzel W.* (1967): Biorhythmik und Blutdruckregulation *Z. ges. Inn. Med.*; 22: 201–206.
 219. *Menzel W.* (1987): Clinical Roots of Biological Rhythm Research (Chronobiology). In: Hildebrandt G., Moog R., Raschke F., eds.: *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 277–287.
 220. *Mikulecky J.M., Ondrejeka P.* (1993): Moon cycle and acute diarrheal infections in Bratislava 1988–1990. In: Gutenbrunner C., Hildebrandt G., Moog R., eds.; *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 356–360.
 221. *Mikulecky M., Moravcikava G., Czanner S.* (1996): Lunisolar tidal waves, geomagnetic activity and epilepsy in the light of multivariate coherence. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 29: 1069–1072.
 222. *Millahn H.P.* (1962): Das Verhältnis von Pulsperiodendauer zur Dauer der arteriellen Grundschwingung bei Jugendlichen. *Z. Kreislaufforsch.*; 51: 1151–1159.
 223. *Millahn H.R., Eckermann P.* (1966): Das Verhältnis von Pulsperiodendauer zur Dauer der arteriellen Grundschwingung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*; 289: 296.
 224. *Minom D.S., Waterhouse J.M.* (1984): The use of constant routines in unmasking the endogenous component of human circadian rhythms. *Chronobiol. International*; 1: 205–216.
 225. *Minors D.S., Waterhouse J.M.* (1989): Masking in humans: the problem and some attempts to solve it. *Chronobiol. International*; 6: 29–54.
 226. *Minors D., Waterhouse J., Rietveld W.J.* (1996): Constant Routines and »Purification« Methods: Do They Measure the Same Thing? *Biological Rhythm Research*; 27: 166–174.
 227. *Miyakawa K., Koepchen H.P., Polosa C.* (1984): Mechanisms of blood pressure waves. Berlin, etc.: Springer.
 228. *Mletzko H.G., Mletzko I.* (1977): Biorhythmik. Die neue Brehm-Bücherei (507). Wittenberg, Lutherstadt: A. Ziemsen.
 229. *Mletzko I., Mletzko H.G.* (1985): Biorhythmik (Elementareinführung in die Chronobiologie). Willenberg, Lutherstadt: A. Ziemsen.
 230. *Moog R., Wendt H.W.* (1976): The factor analysis of the Horne-Östberg-Questionnaire. Unpublished manuscript.
 231. *Moog R.* (1978): Entwicklung eines Fragebogens zur Bestimmung der individuellen circadianen Phasenlage. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Arbeitsbericht des Sonderforschungsbereiches 122 (Adaptation und Rehabilitation). Marburg/Lahn, 96–101.
 232. *Moog R., Hauke P., Kittler H.* (1982): Interindividual differences in tolerance to shift-work related to morningness-eveningness. In: Hildebrandt G., Hensel H., eds.: *Biological Adaptation*. Stuttgart, etc.: Thieme, 95–101.
 233. *Moog R.* (1987): Disturbances of the circadian system due to masking effects. In: Rensing L., an der Heiden U., Mackey M.C., eds.: *Temporal Disorder in the Human Oscillatory Systems*. Berlin, etc.: Springer, 186–188.
 234. *Moog R.* (1988): Die individuelle circadiane Phasenlage - Ein Prädiktor der Nacht- und Schichtarbeitstoleranz. Marburg/Lahn: Naturwiss. Inaug.-Diss.
 235. *Moog R., Hildebrandt G.* (1989): Adaptation to shift work - experimental approaches with reduced masking effects. *Chronobiology International*; 6: 65–75.
 236. *Moog R., Hildebrandt G., Plamper H., Steffens B.* (1990): Circadian rhythms and circadian synchronisation in blind persons. In: Morgan E. Hrsg.: *Chronobiology & Chronomedicine*, Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 52–55.
 237. *Moog R.* (1991): Morgentypen - Abendtypen. *Münch. Med. Wschr.*; 133: 26–28.
 238. *Moore J.G., Halberg F.* (1987): Circadian rhythm of gastric acid secretion in active duodenal ulcer: chronobiological statistical characteristics, a comparison of acid secretory and plasma gastrin pat-

- terns with healthy subjects and postvagotomy and pyloroplasty patients. *Chronobiology Int.*; 4: 101–110.
239. *Moore J.G., Goo R.H.* (1987): Day and night aspirin induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man. *Chronobiol. Int.*; 4: 43–52.
 240. *Morath M.* (1974): The four-hour feeding rhythm of the baby as a free running endogenously regulated rhythm. *Int. J. Chronobiol.*; 2: 39–45.
 241. *Morgan E.* (ed.) (1990): *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications.* Frankfurt am Main: Peter Lang.
 242. *Moser M., Lehofer M., Sedminek A., Lux M., Zapotoczky H.G., Kenner T., Noordergraaf A.* (1994): Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. *Circulation*; 90: 1078–1082.
 243. *Moser M., Lehofer M., Hildebrandt G., Voica M., Egner S., Kenner T.* (1995): Phase- and frequency coordination of cardiac and respiratory function. *Biological Rhythm Research*; 26: 100–111.
 244. *Moser M., Lehofer M., Hoehn-Saric R., Egner S., Voica M., Messerschmidt D., Zeiringer H., Kenner T.* (1996): Factors influencing cardiac vagal tone in depressed patients. *Biological Psychiatry*; 39: 526.
 245. *Östberg O.* (1976): Zur Typologie der circadianen Phasenlage. Ansätze zu einer praktischen Chronohygiene. In: Hildebrandt G. Hrsg.: *Biologische Rhythmen und Arbeit.* Wien, etc.: Springer, 117–137.
 246. *Pauli R.* (1951): *Der Pauli-Test. Seine sachgemässe Durchführung und Auswertung.* München: Barth JA, 1–77.
 247. *Pavlovic V.* (1983): *Bioloska Ritmika.* Sarajevo: »Svetlost«, OOUR Zavod za udzbenike i nastavna sredstva.
 248. *Penaz J.* (1970): The blood pressure control system: a critical and methodological introduction. In: *Koster M., Mustaph H., Visser P., eds.: Psychosomatics in Essential Hypertension.* Basel, etc.: Karger, 125–150.
 249. *Penaz J.* (1978): Mayer waves: history and methodology. *Automedica*; 2: 135–141.
 250. *Pengelly E.T.* (1974): *Circannual Clocks.* Annual Biological Rhythm. New York, etc.: Academic Press.
 251. *Portaluppi F., Smolensky M.H., eds.* (1996): *Time dependent structure and control of arterial blood pressure.* New York: The New York Academy of Sciences, 783.
 252. *Pöllmann L.* (1974): Über den Tagesrhythmus der Schmerzempfindlichkeit der Zähne. *Wehr-med. Mschr.*; 18: 142–144.
 253. *Pöllmann L., Hildebrandt G.* (1979): Über tagesrhythmische Veränderungen der Placebowirkung auf die Schmerzschwelle gesunder Zähne. (Beitrag zu einer Physiologie der Placeboeffekte). *Klin. Wschr.*; 57: 1312–1327.
 254. *Pöllmann L.* (1980): *Der Zahnschmerz - Chronobiologie, Beurteilung und Behandlung.* München, etc.: Carl Hansen.
 255. *Pöllmann L., Hildebrandt G.* (1982): *Chronobiologie der Schmerzempfindung.* Therapiewoche; 32: 2214–2226.
 256. *Pöllmann L., Hildebrandt G.* (1982): Long-term control of swelling after maxillo-facial surgery: A study of circaseptan reactive periodicity. *Inter. J. Chronobiology*; 8: 105–114.
 257. *Pöllmann L.* (1984): Chronobiologische Untersuchungen zur analgetischen und antiphlogistischen Wirkung verschiedener Präparate. *Schmerz*; 5: 97–100.
 258. *Pöllmann L.* (1985): Untersuchungen zum tagesrhythmisch gehäuftem Auftreten von Kollapsepisoden bei Krankenhauspersonal. *Verh. Dtsch. Ges.-Arb.-Med.*; 25: 423–427.
 259. *Pöllmann L., Hildebrandt G., Mehrhoff S., Schrage E.* (1986): Schmerzempfindlichkeit, Vigilanzleistungen und orthostatische Regulationen im Menstruationszyklus. In: Szadkowski D., Hrsg.: *Verhandlungen der Dtsch. Ges. f. Arbeitsmedizin,* Stuttgart: Gentner; 1: 131–136.
 260. *Prins J. de, Cornelissen G., Malbecq K.* (1986): Statistical procedures in chronobiology and chronopharmacology. In: Reinberg A., Smolensky M., Labrecque G., eds.: *Annual Review of Chronopharmacology.* Oxford, etc.: Pergamon Press; 2: 27–141.
 261. *Raschke E., Bockelbrink W., Hildebrandt G.* (1977): Spectral analysis of momentary heart rate for examination of recovery during night sleep. In: Koella P., Levin P., eds.: *Sleep 1976. Proc. 3rd Europ. Congr. Sleep Res.* Basel, etc.; Karger, 298–301.
 262. *Raschke F.* (1981): *Die Kopplung zwischen Herzschlag und Atmung beim Menschen.* Marburg/Lahn: Humanbiol. Inaug.-Diss.
 263. *Raschke F.* (1982): Analysis of the frequency and phase relationships of circulatory and respiratory rhythms during adaptive processes. In: *Hildebrandt G., Hensel H., eds.: Biological Adaptation,* Stuttgart, etc.: Thieme, 52–63.
 264. *Raschke F., Drisch W., Hildebrandt G.* (1985): Untersuchungen zum Längsschnittverhalten der Herzperiodenvariabilität im Kurverlauf. *Z. Phys. Med.*; 14: 308–309.
 265. *Raschke F.* (1987): Various components of respiratory control during sleep, rest, and strain. In: *Peter J.H., Podszus T., Wichert P.v., eds.: Sleep related disorders and internal diseases.* Berlin, etc.: Springer, 83–88.
 266. *Reiman H.A.* (1963): *Periodic Disease.* Philadelphia: F.A. Davis.
 267. *Reinberg A., Halberg F.* (1971): *Circadian Chronopharmacology.* Ann. Rev. Pharmacol.; 11: 455–492.

268. *Reinberg A., Smolensky M.H.* (1983): Biological rhythms and medicine. Cellular, metabolic, physiopathologic, and pharmacologic aspects. New York, etc.: Springer.
269. *Reiter R.J., ed.* (1984): The Pineal Gland. New York: Raven Press.
270. *Rensing L, Hardeland R.* (1990): The cellular mechanism of circadian rhythms - a view on evidence, hypotheses, and problems. *Chronobiol. International.*; 7: 353–370.
271. *Richter C.P.* (1960): Biological clocks in medicine and psychiatry: Shockphase Hypothesis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*; 46: 1500–1530.
272. *Richter C.P.* (1965): Biological clocks in medicine and psychiatry. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
273. *Rieck A.* (1973): Tagesrhythmische Veränderungen des Beinvolmens bei orthostatischer Belastung unter Berücksichtigung des Blutdruck und Pulsfrequenzverhaltens. Marburg/Lahn: Humanbiol. Inaug.-Diss.
274. *Rieck A., Kaspereit A., Hildebrandt G.* (1976): Zur Frage tagesrhythmischer Muskelkraft Schwankungen. *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.*; 15: 359–363.
275. *Rieck A., Kaspereit A.* (1976): Zur Frage tagesrhythmischer Änderungen von maximaler Muskelkraft und Extremitätendurchblutung nach isometrischer Kontraktion. In: Hildebrandt G., (Hrsg.): Biologische Rhythmen und Arbeit. Wien, etc.: Springer, 21–29.
276. *Riemann D., Berger M.* (1990): The effects of total sleep deprivation and subsequent treatment with clomipramine on depressive symptoms and sleep electroencephalography in patients with a major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 81 (1): 24–31.
277. *Rietveld W.J.* (1987): The central regulation of circadian rhythms. The story of the suprachiasmatic nucleus. In: Schuh J., Gattermann R., Romanov J.A., (eds.): Chronobiologie – Chronomedizin. III. DDR-UdSSR-Symposium. Wissenschaftl. Beiträge 1987/36 (P30). Halle (Saale): "Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, 153–160.
278. *Roenneberg T., Morse D.* (1993): Two circadian oscillators in one cell. *Nature*; 362: 362–364.
279. *Roenneberg T., Deng T.S., Eisensamer B., Mittag M., Neher I., Rehman J.* (1995): Zelluläre Mechanismen circadianer Uhren. *WMW*; 145: 385–389.
280. *Rosenkranz K.A.* (1972): Behandlung sympathikotoner Fehlregulationen mit Viskin. *Münch. med. Wschr.* 114: 1154–1158.
281. *Rosenthal N.E., Sack D.A., Carpenter C.J., Parry B.L., Mendelson W.B.* (1985): Antidepressant Effects of Light in Seasonal Affective Disorder. *American Journal of Psychiatry*; 142: 163–169.
282. *Rosenthal N.E., Blehar M.C., eds.* (1989): Seasonal affective disorders and phototherapy. New York: Guilford Press.
283. *Rosenthal N.E., Wehr T.A.* (1992): Towards understanding the mechanism of action of light in seasonal affective disorder. *Pharmacopsychiatry*; 25: 56–60.
284. *Rudder B. de.* (1952): Grundriß der Meteorobiologie des Menschen. Berlin, etc.: Springer.
285. *Rutenfranz J.* (1978): Arbeitsphysiologische Grundprobleme von Nacht- und Schichtarbeit. Rheinisch-Westfälische Akad. d. Wissenschaften. Vorträge N275. Opladen: Westdeutscher; 7–50.
286. *Rüllmann* (1997): Med. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn (In Vorbereitung).
287. *Schandry R.* (1988): Lehrbuch der Psychophysiologie. München, etc.: Psychologie Verlag Union.
288. *Scheving L.E., Tsai T.H., Pauly J.E.* (1986): Chronotoxicology and Chronopharmacology with emphasis on carcinostatic agents. In: Reinberg A., Smolensky M., Labrecque G., eds. *Annual Review of Chronopharmacology*. Oxford: Pergamon Press, 2: 177–197.
289. *Schneider H.* (1985): Morphology of Urinary Tract Concretions. In: Schneider H.J., Eds.: Urolithiasis, Etiology - Diagnosis. Berlin, etc.: Springer, 1–184.
290. *Schneider J., Goecke C., Zysno E.A., Hrsg.* (1988): Praxis der gynäkologischen Balneo- und Physiotherapie. Stuttgart: Hippokrates.
291. *Schnizer W., Erdl R.* (1984): Zur Objektivierung der Wirkung von Kohlensäurebädern auf die Mikrozirkulation der Haut mit einem Laser-Doppler-Flowmeter. *Z. Phys. Med.*; 13: 38–41.
292. *Schuh J.* (1979): Relations of circadian and ultradian rhythms, *Chronobiologia (Milano)*; 6: 154.
293. *Schweiger H.G.* (1977): Die biologische Uhr, zirkadiane Organisation der Zelle. *Arzneimittelforschung*; 27: 202–208.
294. *Schweiger H.G., Schweiger M.* (1977): Circadian rhythms in unicellular organisms: An endeavour to explain the molecular mechanism. *Int. Rev. Cytol.*; 51: 315–342.
295. *Schweiger H.G., Berger S., Kretschmer H., Mörl H., Halberg E., Sothorn R.R., Halberg F.* (1986): Evidence for a circaseptan and a circasemiseptan growth response to light/dark cycle shifts in nucleated and enucleated *Acetabularia* cells, respectively. *Proc. Nat. Acad. Sci.*; S3: 8619–8623.
296. *Shannahoff-Khalsa D.* (1991): Lateralized rhythms of the central and autonomic nervous systems. *International Journal of Psychophysiology*; 11: 225–251.
297. *Siegelova J., Fiser B., Dusek J., Al-Kubati M., Nekvasil R., Cornelissen G., Halberg F.* (1996): Blood pressure and heart rate coordination in newborns: circadian and circaseptan rhythms. In: Spontaneous motor activity as a diagnostic tool. Assessment of the young nervous system. (Poster) 11.–18.09.1996 Graz, Austria.

298. *Simpson H.V., Griffiths K., Mutch F., Wilson D., Halberg F., Gautherie F.* (1981): A short history of breast thermorhythmometry. In: Proc. Int. Symp. Biomedical Thermology. Straßburg, France, June 30-July 4, B15-1516.
299. *Simpson H.W., Pauson A., Cornelissen G.* (1989): The chronopathology of breast precancer. *Chronobiologia*; 16 (4): 365-372.
300. *Simpson H.W., McArdle C., Pauson A.W., Hume P., Turkes A., Griffiths K.* (1995): A non-invasive test for the precancerous breast. *Eur. J. Cancer*; 31A (11): 1768-1772.
301. *Sinz R.* (1978): Zeitstrukturen und organismische Regulation. Berlin: Akademie-Verlag.
302. *Sinz R.* (1980): Chronopsychophysiologie. Berlin: Akademie-Verlag.
303. *Siuts S.* (1976): Die Beeinflussung der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung durch β -Acetyl-Digoxin während einer 4-wöchigen aktivierenden Kneippkur. Marburg/Lahn: Med. Inaug.-Diss.
304. *Smolensky M.H., Halberg F., Sargent F.* (1972): Chronobiology of the life sequence. In: Itoh S., Ogata K., Yoshimura H., eds.: *Advances in Climatic Physiology*. Tokyo: Igaku Shoin, 281-318.
305. *Smolensky M.H.* (1983): Aspects of human chronopathology. In: Reinberg A., Smolensky M.H., eds.: *Biological rhythms and medicine. Cellular, metabolic, physiopathologic, and pharmacologic aspects*. New York, etc.: Springer, 131-209.
306. *Spieß H.* (1994): Chronobiologische Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung lunarer Rhythmen im biologisch-dynamischen Pflanzenbau. Darmstadt: Institut für Biologisch-Dynamische Forschung, Band 3.
307. *Stebel J.* (1993): Vegetative Rhythms and Perception of Time. In: Gutenbrunner C., Hildebrandt G., Moog R., eds.: *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 223-228.
308. *Steiner R.* (1922): Das Verhältnis der Sternenwelt zum Mensch und des Menschen zur Sternenwelt: Die geistige Kommunion der Menschheit. 10. Vortrag, 29. Dezember 1922. Demnach/Schweiz: Rudolf Steiner-Nachlassverwaltung, 148-161.
309. *Steingruber H., Lienert G.* (1971): Hand Dominanz Test. Göttingen: Hogrefe.
310. *Storch J.* (1967): Methodische Grundlagen zur Bestimmung der Puls-Atem-Kopplung beim Menschen und ihr Verhalten im Nachtschlaf. Marburg/Lahn: Med. Inaug.-Diss.
311. *Strang P.H., Zipp H., Hildebrandt G.* (1977): Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung von körperlicher Leistungsfähigkeit und Blutdruck bei Herzinfarktreakonvaleszenten durch passiv-balneologische und aktiv-trainierende Kurbehandlung. 7. angew. Bäder-und Klimaheilk.; 24: 384-396.
312. *Strempel H.* (1976): Der Tagesgang der Cold-Pressure-Reaktion unter Ausschluss von Kältehabituation. 7. Phys. Med.; 5: 37-41.
313. *Strempel H.* (1977): Circadian variations of epicritic and protopathic pain threshold. 1. Interdiscipl. Cycle Res.; 8: 276-278.
314. *Surowiak J., Lewandowski M.H., eds.* (1991): *Chronobiology & Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main. Peter Lang.
315. *Tafil-Klawe M., Hildebrandt G.* (1993): Do changes of microvascular flow of nasal mucosa play a role in occurrence of the laterality rhythm of nasal breathing? In: Gutenbrunner C., Hildebrandt G., Moog R., eds.: *Chronobiology and Chronomedicine. Basic Research and Application*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 320-324.
316. *Tarquini B., Vener K.J.* (1987): Temporal aspects of the pathophysiology of human ulcer disease. *Chronobiology Int.*; 4: 75-89.
317. *Thiemann H.M.* (1994): Das Verhalten von Puls- und Atemfrequenz sowie des Puls-Atem-Quotienten im Schulalter. Marburg/Lahn: Med. Inaug.-Diss.
318. *Thomas L.* (1992): Labor und Diagnose. Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft.
319. *Tietze K.* (1953): Zur formalen Genese des 28-tägigen weiblichen generativen Rhythmus. *Acta med. scand.*; 278: 147-149.
320. *Tiffeneau R., Pinelli A.* (1948): Regulation bronchique de la ventilation pulmonaire. *J. franc. Med. Chir. Thor.*; 3: 221-224.
321. *Touitou Y., Haus E.* (1992): *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, etc.: Springer.
322. *Trageser K., Weckenmann M.* (1987): Periodic course of body temperature and pulse-respiration frequency ratio during clinical treatment. In: Hildebrandt G., Moog R., Raschke F., eds.: *Chronobiology and Chronomedicine*. Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 387-391.
323. *Uezono K., Bothmann M., Hildebrandt G., Moog R., Kawasaki T.* (1993): Evaluation of the spontaneous variations of cardiovascular variables. In: Gutenbrunner C., Hildebrandt G., Moog R., eds.: *Chronobiology and Chronomedicine. Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main etc.: Peter Lang, 247-253.
324. *Undt W.* (1976): Wochenperioden der Arbeitsunfallhäufigkeit im Vergleich mit Wochenperioden von Herzmuskelinfarkt, Selbstmord und täglicher Sterbeziffer. In: Hildebrandt G., Hrsg.: *Biologische Rhythmen und Arbeit*, Wien, etc.: Springer, 73-79.
325. *Vauti F., Moser M., Pinter H., Kenner T.* (1985): Day course of blood and plasma density in relation

- to other hematological parameters. *The Physiologist*; 28 (4): 171.
326. Vecchi A. de, et al. (1979): Circaseptan (about 7-days) rhythms in human kidney allograft rejection in different geographic locations. In: Reinberg A., Halberg F., eds.: *Chronopharmacology*. Oxford, etc.: Pergamon Press, 193–202.
327. Vester F. (1978): *Die Welt, ein vernetztes System*. München: DTV.
328. Voigt E.D., Engel R., Klein H. (1968): Über den Tagesgang der körperlichen Leistungsfähigkeit. *Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol.*; 25: 1–12.
329. Wagner T.O.F., Filicori M., eds. (1987): *Episodic Hormone Secretion: From Basic Science to Clinical Application*. Hameln: TM-Verlag.
330. Wahlund H. (1948): Determination of the Physical Working Capacity. *Acta Med. Scand.*, 1–78.
331. Waldbauser F., Sieger H. (1987): Physiology of Melatonin Secretion in Man. In: Wagner T.O.F., Filicori M., eds. *Episodic Hormone Secretion: From Basic Science to Clinical Application*. Hameln: TM-Verlag, 105–112.
332. Weckenmann M. (1973): Über die regulative Wirkung eines Pflanzenextraktes auf die Orthostase. *Ärztl. Praxis*; 25: 1453–1456.
333. Weckenmann M., Stegmaier J. (1990): Das Verhalten der Körpertemperatur nach Injektion von Extrakten von *Viscum album* L. *Therapeuticum*; 4: 46–56.
334. Weckenmann M., Stegmaier J., Rauch E. (1993): On the spectrum of the reactive periods studied in patients treated with a cyclic design of pyrogenous drugs. In: Gutenbrunner C., Hildebrandt G., Moog R., eds.: *Chronobiology and Chronomedicine. Basic Research and Application*, Frankfurt am Main, etc.: Peter Lang, 469–472.
335. Weh W. (1973): Tageszeitliche Wirkungsunterschiede des Obergusses nach Kneipp. Ein Beitrag zur Tagesrhythmik der Thermoregulation. Marburg/Lahn: Med. Inaug.-Diss.
336. Weimheimer W., Reischl U. (1996): Wirbelsäulen-Elastizitäts-Modul (WEM). Die Elastizität der Wirbelsäule als quantitativer Parameter bei kontrollierter Belastung und Entlastung. In: *Verh. Dtsch. Ges. für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.*; 36: 129–134.
337. Wend G., Binz U. (1984): Die KUSTA (Kurz-Skala-Stimmung-Aktivierung) als Instrument zur Einzelverlaufsbeobachtung bei depressiven Patienten. In: Wolfersdorf M., Sträub R., Hole G., Hrg.: *Depressive Kranke in der Psychiatrischen Klinik*. Regensburg: Roderer, 250–260.
338. Wendt H.W., Ritter H.R. (1977): Einige Probleme bei der Erfassung der circadianen Phasenlage aus Verhaltensinventaren und subjektiven Indikatoren. *DEG-Kolloquium des Sonderforschungsbereiches 122*; 5: 37.
339. Werntz D.A., Bickford R.G., Bloom F.E., Shanahoff-Khalsa D.S. (1983): Alternating cerebral hemispheric activity and the lateralization of autonomic nervous function. *Hum. Neurobiol.*, Springer, 2 (1): 39–43.
340. Wetterberg L. (1994): Light and biological rhythm. *J. Int. Med.*; 235: 5–19.
341. Wetterer E., Kenner T. (1968): *Grundlagen der Dynamik des Arteriensystems*. Berlin, etc.: Springer.
342. Wever R. (1979): *The Circadian System of Man*. Berlin, etc.: Springer.
343. Wever R.A., Polasek J., Wildgruber C.M. (1983): Bright Light Affects Human Circadian Rhythm. *Pflug. Arch. Eur J. Physiol.*; 396 (1): 85–87.
344. Wever R.A. (1985): Internal interactions within the human circadian system: the masking effect. *Experientia*; 41: 85–87.
345. Winfree A.T. (1980): *The geometry of biological time*. New York, etc.: Springer.
346. Wojtczak-Jaroszkowa J., Banaszkiwicz A. (1974): Physical working capacity during the day and night. *Ergonomics*; 17: 193–198.
347. Wylicil P., Weber J.M. (1969): Circadianrhythmus des Bronchialwiderstandes. *Med. Welt*; 2: 2183–2187.
348. Zeising M. (1982): *Autogenes Training und reaktiver Kurzprozess*. Med. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn.
349. Zulley J. (1993): Schlafen und Wachen. Ein Grundrhythmus des Lebens. In: Held M., Geißler K.A., Hrg.: *Ökologie der Zeit. Vom Finden der rechten Zeitmaße*. Edition Universitas. Stuttgart: S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsanstalt, 53–61.
350. Zulley J., Berger M., Peter J.H., Clarenbach P. (Hrsg.) (1995): *Chronobiologische Grundlagen der Schlafmedizin*. WMW; 145: 383–532.
351. Zulley J., Crönlein T., Hell W., Langwieder K. (1995): Einschlafen am Steuer: Hauptursache schwerer Verkehrsunfälle. *WMW*; 145: 473.

Г.Хильдебрандт, М.Мозер, М.Лехофер.
Хронобиология и хрономедицина.

Сдано в набор 25.05.2006г.

Подписано в печать 01.06.2006г.

Формат 210х278мм.

Бумага мелованная, гарнитура «Times».

Печать офсетная, тираж 1000 экземпляров.

Заказ №338.

Издательство ЗАО «Арнебия»

Издательская лицензия: ИД №002787 от 18.10.1999г.

Отпечатано в типографии ООО «Оперативная печать»

127051 г. Москва, ул. Петровка д. 26/2 стр.4.

Г. Хильдебрандт

М. Мозер • М. Лехофер

Хронобиология и хрономедицина

Книга немецких и австрийских специалистов впервые издана на русском языке. Она знакомит читателей с сов-



ременными знаниями в области хронобиологии, науки, занимающейся различными биоритмами организма человека. Биоритмы находятся в тесной взаимосвязи друг с другом и со всеми функциями организма. После тяжелых заболеваний и физических нагрузок могут возникать так называемые реактивные периоды, служащие для регенерации и адаптации. Время и ритмы в данном случае выступают в роли важных факторов, регламентирующих прием лекарственных препаратов или позволяющих учитывать влияние геофизиче-

ских особенностей. Знание хрономедицинских закономерностей поможет врачам любых специальностей повысить эффективность проводимого лечения.

