

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 577.31

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ К СТРЕССУ

Л.Ж. Гумарова

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алма-Ата

В обзоре обобщены современные представления о физиологических процессах, имеющих место при стрессе, в хронобиологическом аспекте. Подробно обсуждаются варианты циркадианных и цирканнуальных осцилляций основных компонентов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы млекопитающих и человека, анализируется зависимость уровня адаптационных возможностей организма от времени предъявления стресс-фактора. Приведенные данные убедительно демонстрируют зависимость основных характеристик общего адаптационного синдрома от времени предъявления стресс-фактора.

Ключевые слова: *стресс, адаптация, суточные ритмы, сезонные ритмы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.*

Предотвращение стресса – одна из основных проблем, связанных с сохранением здоровья в XXI в. Этим объясняется неугасающий интерес многочисленных исследователей к данной теме. Без понимания механизмов возникновения стресса его профилактика и коррекция функциональных состояний с различными нарушениями адаптационных процессов не может быть успешной. В проблеме стресса одним из актуальных вопросов является временная организация стресс-реализующих систем и зависимость уровня адаптационных возможностей организма от времени предъявления стресс-фактора.

Общий физиологический механизм стресс-реакции заключается в активации ряда преимущественно неспецифических психических, физиологических, биохимических реакций организма, направленных на восстановление нарушенным каким-либо воздействием параметров гомеостаза. Стрессором, таким образом, можно считать любое воздействие, вызывающее сдвиги показателей гомеостаза. У человека одним из наиболее часто встречающихся инициаторов соматического стресса является эмоциональное возбуждение [13; 14].

Неспецифическая стресс-реализующая система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, которые осуществляют связь центрального звена со всем организмом. Центральное звено находится в головном мозге (в гипоталамусе и ядрах ствола мозга) и объединяет 3 группы нейронов: нейроны

паравентрикулярного гипоталамуса, продуцирующие кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ), КТРГ-нейроны в ядрах ствола мозга, нейроны, вырабатывающие вазопрессин и окситоцин, нейроны, продуцирующие норадреналин. К периферическим звеньям стресс-системы относят гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), симпатoadреналовую систему, парасимпатическую нервную систему [13; 14; 28; 31]. Гормоны, такие, как катехоламины, цитокины и глюкокортикостероиды ГГНС являются наиболее важными первичными посредниками аллостаза, так как эти гормоны обеспечивают быструю реорганизацию и поддержку поведения и физиологии. Согласно концепции, предложенной Mc Even с соавторами [38; 39], эти гормоны могут настраивать поведенческие и физиологические процессы на одно из трех генерализованных, возрастающих по уровню сложности, физиологических состояний, каждое из которых ассоциируется с параллельным гомеостатическим состоянием.

Эндокринная система имеет высокую степень организации во времени, с биологическими колебаниями, располагающимися в диапазоне периодов от нескольких минут до года [27]. Наиболее важное адаптивное значение имеют суточные (циркадианные) и сезонные (цирканнуальные) ритмы. Ведущим пейсмекером циркадианного периодизма у млекопитающих являются супрахиазмные ядра гипоталамуса, роль эндокринного посредника играет эпифиз [1; 49]. Сетчатка и центральные часы в СХЯ являются единственными структурами, которые регулируются светом (главным задатчиком времени) через ретиногипоталамический тракт, тогда как периферийные часы в каждой ткани не могут быть светорегулируемыми. Циркадные фазы в периферийных тканях должны синхронизироваться нейронными и другими неидентифицированными посредниками от СХЯ, функциональное значение этих периферийных часов только начинает объясняться [45; 49]. Современные физиологические модели цирканнуального осциллятора млекопитающих отводят главную роль тканям гипофиза, находящимся в тесной взаимосвязи с эпифизом и супрахиазмными ядрами гипоталамуса [24; 36].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и биологические ритмы

Кортикотропная ось с кортикотропин-рилизинг гормоном (КТРГ), адренкортикотропным гормоном (АКТГ) гипофиза и кортизолом коры надпочечников, помимо прямого эффекта на различные системы, является главным мессенджером информации о времени в циркадианной регуляторной системе. Кроме того, кортикотропин-рилизинг гормон синтезируется и продуцируется во множественных периферических тканях с вероятным вовлечением в регуляцию энергетического баланса, метаболизма и иммунных реакций [17; 43]. Кортикотропная ось получает информацию о времени через

вход от осцилляторных нейронов СХЯ к КТРГ-эргическим нейронам в дугообразном ядре, которые выделяют КТРГ в портальную вену гипофиза, в периодических и пульсирующих паттернах, приводящих к характерным периодическим и пульсирующим паттернам высвобождения АКТГ.

В ответ на пульсирующую стимуляцию кортикотропин-рилизинг гормоном, секреция АКТГ имеет колебательный характер, накладываемый на циркадианные вариации с максимумом во время поздненочных и утренних часов, ему соответствует суточная динамика секреции кортизола [27]. 24-часовой ритм концентрации АКТГ и кортизола в день-ночь синхронизированных субъектах демонстрируют демонстрируют ранний утренний и пик с понижением в дневное время и ежедневного «тихого периода» адреналового ответа с низкой амплитудой, но продолжающимися колебаниями в вечерние и ранненочные часы суток. Как показывают близнецовые исследования [34], время минимума (батифазу) в динамике концентрации кортизола плазмы, вероятнее всего, определяется генетическими факторами. В целом, активность оси отражает взаимодействия гормонов и реактивности эндокринных целевых органов (гипофиза и надпочечников) и кортикоидчувствительных периферических тканей при стимуляции стресс-факторами. Имеется циркадный ритм в ответе надпочечников на АКТГ у молодых взрослых людей с выраженным повышением чувствительности в надпочечниках в вечерние и ранненочные часы. Амплитуда циркадианного ритма в динамике отношения концентрации АКТГ к концентрации кортизола существенно снижается [32]. Со старением вечерние концентрации кортизола увеличиваются и в мужчинах, и в женщинах, приводя к повышенным 24-часовым концентрациям кортизола и в уменьшенной амплитуде циркадианного ритма. Положения акрофазы и батифазы в суточной динамике кортизола при старении показывают небольшой, но статистически достоверный, сдвиг фазы [27]. Временные характеристики (положения акрофазы и батифазы) циркадных ритмов в гипофизарно-надпочечниковой оси в различных географических регионах, существенно не отличаются согласно данным, полученным E. Haus с соавторами [27]. Однако по данным, полученным российскими исследователями [3], положения акрофаз в суточной динамике артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), имеющие тесную зависимость с ГГНС, отличаются в различных географических зонах (Тюмень и Крайний Север).

Ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси зависит от времени дня, в который применен стрессор [20; 42]. Плазматические уровни кортикостерона имеют циркадианный ритм, с более высокими значениями в темной фазе у ночных животных. Стрессовые ситуации вызывают повышение уровня кортикостерона, и этот эндокринный

ответ на стресс также показывает циркадианные изменения [42]. Увеличение кортикостерона в ответ на стресс происходит, когда гормон находится в своем наиболее низком циркадианном уровне, и минимальный ответ на стрессовую ситуацию происходит в пике циркадианного ритма (в акрофазу ритма).

Суточная динамика адреналина и норадреналина в плазме крови здоровых молодых людей также имеет статистически достоверные суточные ритмы [35]. В суточном ритме адреналина средняя амплитуда составляла $14 \pm 1,6$ пг/мл при среднесуточном уровне $43 \pm 5,3$ пг/мл, батифаза (фаза минимального значения) определена в $03:20 \text{ ч} \pm 35$ мин. У плазменного норадреналина амплитуда суточного ритма составила 111 ± 19 пг/мл, среднесуточный уровень (мезор) – 413 ± 25 пг/мл, фаза минимума определена в $02:20 \text{ ч} \pm 30$ мин. Linsell и соавт. [35] считают, что циркадные изменения в симпатoadреналовой медуллярной системе не могут быть объяснены единым влиянием управления и что ритм норадреналина может составлять как прямой ответ на изменения в положении и сне, тогда как ритмом адреналина вероятно управляет циркадный генератор [35]. Другие же исследователи обнаружили корреляцию между суточными ритмами адреналина и норадреналина в плазме крови [47], согласно их данным у здоровых молодых людей показатели корреляции достаточно существенны ($r=0,63-0,80$, $p<0.001$).

McEwen и Wingfield [38] предполагают, что гормоны, такие как катехоламины, цитокины, и глюкокортикостероиды (GCs) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси являются важными первичными посредниками аллостаза, поскольку они обеспечивают быструю реорганизацию и устойчивость поведения и физиологии. Далее, они предполагают, что такие гормоны могут настроить поведенческие и физиологические процессы к одному из трех основных физиологических состояний: А (в покое, в которых гормональное действие поддерживает внутренние системы для обеспечения основных жизненных потребностей), В (в пределах усиленного диапазона, для поддержки увеличенных требований в связи с предсказуемыми или управляемыми изменениями в окружающей среде или в истории жизни, например, миграции, смена сезонов года и размножение) и С (состояние, связанное с непредсказуемыми или опасными для жизни событиями, например, во время столкновений с хищником, инфекцией, серьезной погодой, нехваткой энергии, и/или социальной неустойчивостью). Концепция аллостаза обращается к способности животных приспособить критические внутренние факторы согласно изменению внешних условий или внутренних требований, то есть, к аллостатическому грузу [33]. Благодаря аллостазу животные могут достигнуть различных физиологических внутренних устойчивых состояний (А, В, и С), которые закреплены в соответствии к существующим требованиям. Это отличает поведенческие и

физиологические регуляторы предсказуемых рутин в противоположность непредсказуемым волнениям и, таким образом, учитывает сравнение таких ответов в пределах одной физиологической системы. Глюкокортикостероиды являются наиболее важными медиаторами в аллостазе, различные уровни глюкокортикоидов играют специфическую роли в регулировании процессов жизни и, таким образом, участвуют в регуляции различных физиологических состояний. Биологическое действие глюкокортикоидов в «нестрессовых» сезонных концентрациях играют критическую роль в регулировании ответов, которые сопровождают предсказуемую изменчивость в окружающей среде [33].

Существенные сезонные различия отмечены в концентрации кортикостероидных гормонов периферической крови, в весе надпочечников и их реактивности к различного рода стимулам [4; 41]. Сезонные ритмы, будучи эволюционно закрепленной формой адаптации организмов к регулярно изменяющимся условиям окружающей среды, зависят от ареала обитания (географической зоны), а также от биологического вида животных. Так, в экспериментах, проведенных на песчаных крысах (*Psammomys obesus* Cretzschmar), обитающими в пустыне Сахаре, было установлено, что под влиянием гипокинезии продолжительностью 12–24 часа весной чувствительность коры надпочечников к АКТГ и секреция кортизола понижены, летом увеличение секреции АКТГ наряду с повышенной чувствительностью надпочечников стимулирует кортикостероидогенез. Осенью высокий уровень кортизола по принципу обратной связи приводит к сокращению секреции АКТГ, зимой чувствительность коры надпочечников к АКТГ и секреция кортизола находятся на высоком уровне [15]. Эксперименты проводились в одно и то же время суток, между 9 и 12 часами дня, таким образом, влияние суточных ритмов минимизировалось, однако не были учтены их перестройки в течение года.

Исследования, выполненные на диких свободноживущих животных, показывают зависимость цирканнуальных ритмов глюкокортикоидов от разновидности и пола животных [46]. Содержание гормонов в обычном состоянии были выше в течение лета (бесснежный период), чем весной (в снежный период) у самок леммингов (*Lemmus trimicronatus* Richardson), выше во время размножения у белок (*Spermophilus saturatus* Rhoads), и выше пострепродуктивно, чем во время размножения у бурундуков (*Tamias amoenus* J.A. Allen). При стрессе, вызванных 30-минутной иммобилизацией, уровень глюкокортикоидов повышался у самцов всех трех рассмотренных видов животных, а также у самок белок и бурундуков. Сезонные различия важны для эффективной адаптации животных, так как кратковременная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) весьма эффективна при появлении опасности, но в то же время

длительное напряжение ГГНС ослабляет организм, потребляя значительное количество запаса энергии, необходимого, в частности, для зимнего выживания [30; 39]. Нами было изучено влияние сезонов года на среднесуточное содержание гормонов надпочечников при хроническом стрессе в периферической крови крыс в условиях естественного освещения. В зимний и осенний периоды содержание катехоламинов на вторые сутки гипокинезии снижается, весной и летом при той же продолжительности стрессового воздействия наблюдается стабилизация уровня катехоламинов. Среднесуточное содержание кортикостерона в плазме крови крыс на вторые сутки гипокинезии повышается в течение всего года, наиболее высокие значения концентрации кортикостерона наблюдаются в весенние и летние месяцы. Наиболее высокий показатель прироста общего кортикостерона в ответ на стрессовое воздействие наблюдается в зимние месяцы [8].

Данные, полученные на здоровых людях в условиях изоляции в гермообъекте [11] показали, что приспособительные реакции симпатoadреналовой системы, направленные на сохранение гомеостаза путем острого усиления синтеза катехоламинов, становятся неэффективными в определенную фазу долговременной адаптации, в результате чего факторы, активирующие симпатoadреналовую систему, могут разрушать гомеостаз.

Биологические ритмы сердечно-сосудистой системы

Катехоламины (адреналин и норадреналин) избирательно адсорбируются сердцем из циркулирующей крови и влияют на обмен веществ миокарда, прежде всего через активацию фосфорилаз – на его энергетический обмен, меняют проницаемость клеточных и внутриклеточных мембран и регулируют частоту и силу сердечных сокращений [10]. Таким образом, взаимосвязь между ритмами сердечно-сосудистой системы и ритмами гомеостатических (аллостатических) гормонов, в частности катехоламинов представляется очевидной. Однако некоторые исследователи [35], изучив взаимосвязь между суточными колебаниями концентрации катехоламинов в плазме крови человека и сердечно-сосудистыми параметрами, пришли к выводу, что на ритмы артериального давления (АД) и частоты сердечного сокращения (ЧСС) колебания катехоламинов плазмы не оказывают влияния. В указанной работе при обычной двигательной активности человека уровни норадреналина и адреналина в плазме крови имеют высокую корреляцию со всеми сердечно-сосудистыми параметрами, однако во время лежачего положения корреляции не были достоверными, из чего полагалось, что изменения в сердечно-сосудистой системе следуют за изменениями в чередовании сна и отдыха. С. Dodt и соавторами [22] предполагают, что уменьшение в деятельности симпатoadреналовой ветви симпатической нервной системы во время сна происходит вследствие захватывания циклом

«сон-бодрствование», тогда как низкая деятельность ветвей зависит главным образом от горизонтального положения тела во время ночного сна. Активность симпатoadренальной и норадренергической ветвей симпатической нервной системы представляется низкостабилизированной во время быстрого сна. Пробуждение выборочно увеличивает уровни адреналина, последующий ортостазис активизирует и симпатoadренальную и, наиболее заметно, норадренергическую ветви симпатической нервной системы [22].

Последующие исследования показали, что причина для суточных колебаний в ЧСС и АД является результатом влияния как внешних стимулов, так и эндогенных гомеостатических механизмов управления, причем последние могут играть гораздо более важную роль [18, 37]. Устойчивые, достоверные циркадианные ритмы обнаружены для многих сердечно-сосудистых параметров: ЧСС и АД [3; 16; 26; 51], сосудистого тонуса, минутного объема сердца [51] и гемостаза-фибринолитического индекса [29] и ряда других параметров. Считается, что циркадианный характер активности автономной нервной системы, которая сохраняется даже в отсутствии физической деятельности, определяет суточный ритм большинства сердечно-сосудистых параметров [25; 52]. Вегетативная нервная система функционирует в выраженном циркадианном ритме, деятельность симпатического отдела увеличивается значительно в течение дня и уменьшается в вечернее время, деятельность парасимпатического отдела снижается в течение дня и увеличивается в течение ночи [25]. Аналогичные колебания наблюдаются в динамике ЧСС, АД, минутного объема сердца и содержания катехоламина в плазме крови, повышающимися в течение дня и падающими в течение ночи [29; 51]. Эти изменения позволяют организму приспособиться к более высокому уровню потребностей в состоянии бодрствования. Обнаруженные закономерности справедливы также для лиц, которым соблюдали постельный режим [25], что подтверждает эндогенную природу указанных ритмов. Прямое влияние эндогенных осцилляторов было продемонстрировано в экспериментах на крысах – разрушение СХЯ вызывало резкое нарушение циркадианного ритма АД и ЧСС, в значительной меньшей степени влияя на ритмы «сон-бодрствование» и двигательную активность [5].

Циркадианный ритм ЧСС был весьма экстенсивно изучен, чему способствовало появление холтеровского мониторинга ЭКГ. De Scalzi с соавторами [21] было показано, что ЧСС в норме возрастает в период перед пробуждением или вскоре после него, также увеличение ЧСС связано с физической активностью. Согласно этим авторам акрофаза достоверного суточного ритма человека (возраст 59 ± 18 лет) при косинор-анализе определяется между 12,56 и 17,36 часами. Многочисленные последующие исследования показали, что структура суточного ритма ЧСС и АД зависит от возраста, пола испытуемых, от

сезона, а также от климато-географических особенностей региона проживания, меняются они при стрессах и при заболеваниях. Так, согласно нашим данным, акрофаза суточного ритма ЧСС у подростков приходится на 14 часов 30 мин, зона блуждания акрофазы составляет 1 час 30 мин [6]. Акрофаза 24-часового ритма взрослых людей 1 периода зрелого возраста (21–35 лет) приходится на 15–16 часов, причем в последней возрастной группе более выраженным является 27–28 часовой период, акрофаза которого согласно косинор-анализу приходится на более позднее время, около 20 ч [7; 9]. Эти данные согласуются с теорией Ронненберга и с соавторами [44] о зависимости хронотипа (утренний-вечерний) от возраста, где к наиболее выраженному вечернему хронотипу относятся группы 19, 21, 22 и 23 лет, эта тенденция выше у юношей. При старении период суточного ритма сокращается, акрофаза смещается на более позднее время суток [48]. Сравнительный анализ хроноструктуры АД и ЧСС лиц (18–50 лет), постоянно проживающих в г. Нягань (ХМАО) и в г. Тюмени [3], показал смещение акрофаз с периода 14–16 часов для северного региона (Нягань) к 16–17 часам умеренной климатической зоны (г. Тюмень), ими обнаружены различия в хроноструктуре суточного ритма АД и ЧСС также между сезонами года. О различиях в деятельности сердечно-сосудистой системы и составе периферической крови в различное время года сообщается также и в других источниках [12; 19; 50].

Стресс оказывает значительное влияние на ритмы сердечно-сосудистой системы. Стресс умственного труда операторского типа оказывает активирующее влияние на работу сердечно-сосудистой системы [2]. Диастолическое АД специфически чувствительно к стрессу труда диспетчеров: в первые смены на увеличение стресса реагирует классически, во вторые ночные – инвертированно, отражая истощение адаптационных резервов. ЧСС демонстрирует истощение реактивности в дневное время, но не в ночное, когда реагирует классически [2]. Экзаменационный стресс у PhD-докторантов вызывал максимальные значения артериального давления, ЧСС, и концентрации кортизола в плазме испытуемых, их значения до, во время и после экзамена имели статистически достоверную степень корреляции [23]. Обнаружены циркадианные и сезонные ритмы для большинства сердечно-сосудистых патологий, в частности инфарктов миокарда [19; 50].

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют о сложном, зависимом от времени предъявления стрессовых воздействий окружающей среды, ответе всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы организма. Структура времени физиологических систем организма является очень сложной и диалоговой среди ее различных компонентов, других сигнальных механизмов и окружающей среды. В зависимости от времени взаимодействия раздражителя с ритмичными детерминантами

ответа целевого органа (ткани), один и тот же стимул может когда-то проявить эффект в одном направлении, в другое время может проявить эффект в противоположном направлении, либо не проявить никакого эффекта. Общий адаптационный синдром является лишь основой комплексной многоступенчатой системы адаптации организма, где следует учитывать также и время.

Список литературы

1. *Арушанян Э.Б., Бейер Э.В.* Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма // *Хронобиология и хрономедицина.* М.: Триада-Х, 2000. С. 50–64.
2. *Бобко Н.А.* Влияние стресса на работу сердечно-сосудистой системы операторов преимущественно умственного труда в разное время суток и рабочей недели // *Физиология человека.* 2007. Т. 33, № 3. С. 55–62.
3. *Гапон Л.И., Михайлова И.М., Шуркевич Н.П., Губин Д.Г.* Хроноструктура артериального давления и частоты сердечных сокращений в зависимости от сезонного ритма у больных артериальной гипертензией в Ханты-Мансийском округе // *Вестник аритмологии.* 2003. № 31. С. 32–36.
4. *Голиков А.П., Голиков П.П.* Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. М.: Медицина, 1973. 168 с.
5. *Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И.* Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления // *Вестник аритмологии.* 2000. № 16. С. 84–94.
6. *Гумарова Л., Төлеуханов С., Әсікбаева С.* Мектеп жағдайындағы 15-жастағы қызбалалардың жүрек соғу жиілігінің циркадианды ырғақтары // *Поиск.* 2010. № 1(1). С. 34–37.
7. *Гумарова Л.Ж.* Влияние сезонов года на хроноструктуру суточной динамики ЧСС молодых здоровых взрослых людей // *Вестн. КазНУ. Сер. биол.* 2010. № 4 (46). С. 105–108.
8. *Гумарова Л.Ж.* О влиянии биологических ритмов на изменения уровня гормонов надпочечников при стрессе // *Вестн. КазНУ. Сер. экол.* 2010. № 2 (28). С. 48–53.
9. *Гумарова Л.Ж.* Хроноструктура суточной динамики ЧСС здоровых людей в возрасте 21-35 лет в весенний период года // *Изв. науч-техн. об-ва «Кахак».* 2010. № 1 (26). С. 85–88.
10. *Коробков А.В., Башкиров А.А., Ветчинкина К.Т.* Нормальная физиология: учебник для студентов ун-тов. М.: Высш. шк., 1980. 560 с.
11. *Ларина И.М., Быстрицкая А.Ф., Давыдова Н.А., Смирнова Т.М.* Активность симпатoadреналовой системы в процессе адаптации организма человека к жизнедеятельности в замкнутом объеме // *Физиология человека.* 2004. Т. 30, № 1. С. 105–116.
12. *Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г.* Сезонная динамика зависимости деятельности сердечно-сосудистой системы и показателей крови от эмоционального состояния студентов // *Вестн. Санкт-Петерб. гос. ун-та. Сер. 3.* 2007. Вып. 2. С. 101–107.

13. *Татарчук Т.Ф.* Стресс и репродуктивная функция женщины // *Международ. эндокринолог. журнал.* 2006. № 3 (5). С. 2–9.
14. *Черешнев В.А., Юшков Б.Г.* Патологическая физиология. М.: Вече, 2000. 704 с.
15. *Amirat Z., Brudieux R.* Seasonal changes in vivo cortisol response to ACTH and in plasma and pituitary concentrations of ACTH in a desert rodent, the sand rat (*Psammomys obesus*) // *Comp. Biochem. Physiol.* 1993. Vol. 104A, № 1. P. 29–34.
16. *Arraj M., Lemmer B.* Endothelial nitric oxide is not involved in circadian rhythm generation of blood pressure: experiments in wild-type C57 and eNOS knock-out mice under light-dark and free-run conditions // *Chronobiol. Int.* 2007. Vol. 24, Iss. 6. P. 1231–1240.
17. *Baigent S.M.* Peripheral corticotropin-releasing hormone and urocortin in the control of the immune response // *Peptides.* 2001. Vol. 22, № 5. P. 809–820.
18. *Baltatu O., Janssen B.J., Bricca G., Plehm R., Monti J., Ganten D., Bader M.* Alterations in blood pressure and heart rate variability in transgenic rats with low brain angiotensinogen // *Hypertension.* 2001. Vol. 37, P. 408–413.
19. *Boari B., Salmi R., Gallerani M., Malagoni A.M., Manfredini F., Manfredini R.* Acute myocardial infarction: Circadian, weekly, and seasonal patterns of occurrence // *Biol. Rhythm Res.* 2007. Vol. 38, № 3. P. 155–167.
20. *Buckley T.M., Schatzberg A.F.* On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, № 5. P. 3106–3114.
21. *De Scalzi M, De Leonardis V., Calzolari F., Barchielli M., Cinelli P., Chiodi L., Fabiano F.S., Vergassola R.* Heart rate and premature beats: a chronobiologic study // *Giornale Italiano di Cardiologia.* 1984. Vol. 14, № 7. P. 465–470.
22. *Dotz C., Breckling U., Derad I., Fehm H.L., Born J.* Plasma Epinephrine and Norepinephrine Concentrations of Healthy Humans Associated With Nighttime Sleep and Morning Arousal // *Hypertension.* 1997. Vol. 30. P. 71–76.
23. *Droogleever Fortuyn H.A., van Broekhoven F., Span P.N., Bäckström T., Zitman F.G., Verkes R.J.* Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density // *Psychoneuroendocrinology.* 2004. Vol. 29. P. 1341–1344.
24. *Dupre S.M., Loudon A.S.I.* Circannual Clocks: Annual Timers unraveled in Sheep // *Curr. Biol.* 2007. Vol. 17, Iss. 6. P. 216–217.
25. *Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., Dassi S., Tinelli M., Baselli G., Cerutti S., Lombardi F., Pagani M., Malliani A.* Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects // *Circulation.* 1990. Vol. 81, № 2. P. 537–547.
26. *Guo Y. i-Fang, Stein Phyllis K.* Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 145, Iss. 5. P. 779–786.
27. *Haus E.* Chronobiology in the endocrine system // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2007. Vol. 59, № 9–10. P. 985–1014.
28. *Herman J.P., Figueiredo H., Mueller N.K., Ulrich-Lai Y, Ostrander M.M., Choi D.C., Cullinan W.E.* Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness // *Frontiers In Neuroendocrinology.* 2003. Vol. 24, № 3. P. 151–180.

29. *Kaplotis S., Jilma B., Quehenberger P., Ruzicka K., Handler S., Speiser W.* Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex // *Circulation*. 1997. Vol. 96, № 1. P. 19–21.
30. *Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS.* The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. Vol. 29, № 1. P. 3–38.
31. *Kudielka B.M., Wüst S.* Human models in acute and chronic stress: Assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity // *Stress*. 2010. Vol. 13, № 1. P. 1–14.
32. *Lakatua D.J., Nicolau G.Y., Sackett-Lundeen L, Petrescu E., Ortmeier T., Haus E.* Circadian rhythm in adrenal response to endogenous ACTH in clinically healthy subjects of different age groups // 5-th Intern. Meeting on Chronobiol. and Chronotherapeutics, Amelia Island, Florida, Juli 12-16, 1992.
33. *Landys M.M., Ramenofsky M., Wingfield J.C.* Action of glucocorticoids at seasonal baseline as compared to stress-related levels in the regulation of periodic life processes // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2006. Vol. 148, № 2 P. 132–149.
34. *Linkowski P., Van Onderbergen A., Kerkhofs M., Bosson D., Mendlewicz J., Van Cauter E.* Twin study of the 24-h cortisol profile: evidence for genetic control of the human circadian clock // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 264. P. 173–181.
35. *Linsell C.R., Lightman S.L., Mullen P. E., Brown M.J., Causon R.C.* Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985. Vol. 60, № 6. P. 1210–1215.
36. *MacGregor D.J., Lincoln G.A.* A Physiological model of a circannual oscillator // *J. Biological Rhythms*. 2008, Vol. 23, № 3. P. 252–264.
37. *Makino M., Hayashi H., Takezawa H., Hirai M., Saito H., Ebihara S.* Circadian rhythms of cardiovascular functions are modulated by the baroreflex and the autonomic nervous system in the rat // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 1667–1674.
38. *McEwen B.C., Wingfield J.C.* The concept of allostasis in biology and biomedicine // *Horm. Behav.* 2003. Vol. 43, Iss. 1. P. 2–14.
39. *McEwen B.S.* The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Res.* 2000. Vol. 886, №1–2. P. 172–189.
40. *McEwen B.S.* The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Res.* 2000. Vol. 886, № 1–2. P. 172–189.
41. *Pyter L.M., Adelson J.D., Nelson R.J.* Short increase hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, № 7. P. 3402–3409.
42. *Retana-Marquez S., Bonilla-Jaime H., Vazquez-Palacios G., Dominguez-Salazar E., Martinez-Garcia R. Velazquez-Moctezuma J.* Body weight gain and diurnal differences of corticosterone changes in response to acute and chronic stress in rats // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28, Iss. 2. P. 207–221.
43. *Richard B., Huang Q., Timofeeva E.* The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity // *Int J Obes Relat Metab. Disord.* 2000. Vol. 24. P. 36–39.
44. *Roennenberg T., Kuehnle T., Ramstaller P.P., Ricken J., Havel M., Guth A., Merrow M.* A marker for the end of adolescence // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14.

Iss. 24. P. 1038–1039.

45. *Roennenberg T., Merrow M.* Circadian clocks – the fall and rise of physiology // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* Dec. 2005. Vol. 6. P. 965–971.
46. *Romero L.M., Meister C.J., Cyr N.E., Kenagy G.J., Wingfield J.C.* Seasonal glucocorticoid responses to capture in wild free-living mammals // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 63, Iss. 2. P. 614–622.
47. *Scholf C., Becker C., Prank K., von zur Mühlen., Brabant G.* Twenty-four-hour rhythms of plasma catecholamines and their relation to cardiovascular parameters in healthy young men // *Eur. J. Endocrinol.* 1997. Vol. 137, № 6. P. 674–683.
48. *Shimizu K., Hirose N., Yonemoto T., Wakida Y.* Circadian heart rate rhythms in Japanese centenarians // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999. Vol. 47, № 9. P. 1094–1099.
49. *Takeda N., Maemura K.* Chronobiology of acute myocardial infarction molecular biology // *Biol. Rhythm Res.* 2007. Vol. 38, Iss. 3. P. 233–245.
50. *Touitou Y., Bogdan S.* Circadian and seasonal variations of physiological and biochemical determinants of acute myocardial infarction // *Biol. Rhythm Res.* 2007. Vol. 38, № 3. P. 169–179.
51. *Veerman D.P., Imholz B.P., Wieling W., Wesseling K.H., van Montfrans G.A.* Circadian profile of systemic hemodynamics // *Hypertension.* 1995. Vol. 26, № 1. P. 55–59.
52. *Yamasaki Y., Kodama M.* Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 271, Iss. 1. P. 303–310.

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF ADAPTATION TO STRESS

L.Sh. Gumarova

Al-Farabi Kazakh National University, Alma-Ata

This review summarizes current understanding of the physiological processes that occur during stress, in the chronobiological aspects. Discussed in detail the options and the circadian and circannual oscillation main components of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in mammals and humans, analyzed the dependence of the level of adaptation of an organism from the time of presentation of the stress factor. The cited data show the dependence of the main characteristics of the general adaptation syndrome on time (the time of day and season) presentation of the stress factor.

Keywords: *stress, adaptation, circadian rhythms, seasonal rhythms, hypothalamic-pituitary-adrenal system.*

Об авторах:

ГУМАРОВА Ляззат Жанбулатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики, Казахский национальный университет им. аль-Фараби, e-mail: Lyazzat.Gumarova@kaznu.kz