

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLV

2016

Брой 1

РЕФЕРАТИ

ВЛИЯНИЕ НА НОЩНАТА СВЕТЛИНА ВЪРХУ БИОЛОГИЧНИЯ ЧАСОВНИК И МЕТАБОЛИЗМА

Fonken, K. L. et R. J. Nelson. The Effects of Light at Night on Circadian Clocks and Metabolism. *Endocrine Reviews*, 35, 2014, № 4, 648-670.

Двадесети век е векът, през който честотата на затлъстяването и на метаболитните нарушения започва да нараства с все по-бързи темпове. През 2000 г. за първи път в историята на човешката еволюция броят на хората с наднормено тегло надвишава броя на хората с поднормено тегло. Кривата на затлъстяването е експоненциална. Значителен ръст се отчита при категориите с много висок индекс на телесна маса (ИТМ), над 50 кг/кв.м (за сравнение затлъстяването се дефинира като ИТМ > 30 кг/кв.м). От 2000 до 2005 г. хората с такъв ИТМ в САЩ са се увеличили със 75%.

В исторически план много открития съпътстват изминалия двадесети век. Едно от тях е главоломното разпространение на електрическата светлина. Тя осветява работното място през деня и през нощта. Това се използва за въвеждане на нощния труд и дава тласък на индустрията. Но какъв е ефектът на изкуствената светлина върху човека? Епидемиологичните проучвания сочат, че работещите нощни смени са изложени на по-висок риск от развитие на рак, нарушения на съня, разстройства на настроението, метаболитни и когнитивни нарушения. В глобален план, излагането на светлина през нощта, или още наричано „светлинно замърсяване“, и затлъстяването се разпространяват с еднаква скорост по земното кълбо.

Циркадните ритми представляват осцилации, произхождащи от структури в организма, които отговарят на следните характеристики: 1) периодът на ритъма е около 24 часа, ако липсват намеси от околната среда; 2) ритмите се поддържат, независимо от променящите се условия на средата, например промени в околната температура; 3) определени фактори могат постепенно да променят ритмите, но само в тесен диапазон.

Пример за циркаден ритъм е цикълът на сън и бодърстване при бозайниците. Хората са дневни бозайници и сънят при тях настъпва през нощта, докато домашните мишки например са нощни бозайници и спят предимно през деня. Защо е важно то-

ва? Ритмите на съня и на активността съвпадат с ритмите на ендогенната хормонална продукция. Например при човека секрецията на кортизол се повишава до най-високото си ниво точно преди събуждане рано сутрин, след което започва плавно да спада през деня, достигайки най-ниското си ниво около настъпването на съня. Общо взето, циркадните ритми повлияват много физиологични функции. Тяхната роля се разбира най-ясно, като се дадат примери с патологични състояния, които частично или изцяло се дължат на нарушения в циркадните ритми. За такива състояния се смятат отслабването на паметта, някои разстройства на настроението, както и повишеният сърдечно-съдов риск.

От коя анатомична структура произхождат циркадните ритми?

Супрахиазмалното ядро (СХЯ) на хипоталамуса е главният биологичен часовник при бозайниците, нещо като камбанарията на организма, която стои на върха на йерархията сред множество малки самоподдържащи се часовникови механизми. СХЯ се намира в предния хипоталамус, точно над оптичната хиазма. При човека в него се намират около 50 000 плътно подредени малки неврона. За сравнение при мишките те са от 8000 до 20 000. На молекулярно ниво биологичните ритми се задействат от протеини, които сами регулират своя синтез. Главните гени, отговорни за циркадните ритми, са CLOCK и BMAL1. CLOCK кодира CLOCK протеин – транскрипционен фактор, който осигурява периодичността на циркадните ритми. Той се свързва с BMAL1 – също транскрипционен фактор, с който формира хетеродимери. Така се активира синтезът на протеини от семейство „период“ Per1, Per2 и Per3 (кодирани от гени, носещи същите имена) и семейство „криптохром“ – Cry1 и Cry2. В хода на деня тези протеини се натрупват в цитоплазмата на клетките. Те потискат собствения си синтез, като формират комплекси, които се връщат обратно в клетъчното ядро, където сигнализират на гените CLOCK и BMAL1 да преустановят работа. Целият цикъл отнема приблизително 24 часа. Този цикъл се смята за главен регулатор на циркадния ритъм. Има и други. Например хетеродимерът CLOCK:BMAL1 активира също и транскрипцията на свързаните с ретиноевата киселина ядрени рецептори сираци Rev-erb α и Rora. Други, по-второстепенни компоненти на часовника са тези, които отговарят за неговата прецизност.

В заключение, ядрените часовникови компоненти се дефинират като гени, кодиращи протеини, есенциални за генерирането и

регулирането на циркадните ритми. Отстраняване на всеки един от тези гени от генома – CLOCK и BMAL1, Per1, Per2 и Per3, Cry1 и Cry2, довежда до различни нарушения в циркадните ритми*.

Малки часовникови механизми задвижват циркадни осцилации на тъканно ниво в почти всички, ако не във всички тъкани на организма. Те са под контрола на супрахиазмалното ядро в хипоталамуса, но са снабдени с всички необходими компоненти, за да се самоподдържат. При *in vitro* проучвания се установява, че за разлика от циркадните ритми от хипоталамуса, които продължават да се самоподдържат в продължение на повече от месец, периферните ритми се разпадат след 2 до 7 цикъла. Това показва, че периферните ритми не могат да съществуват дълго време напълно самостоятелно.

Има ли разлики между биологичния часовник при дневните и нощните животни? Оказва се, че супрахиазмалното ядро е консервативна структура, която има една и съща структура и в двата случая. Тя функционира по един и същ начин, като си служи с едни и същи молекули. Произвеждат се едни и същи крайни продукти. Разликата е в отговора на тъканите към тях. Например при нощните животни вазопресинът инхибира надбъбречната секреция на кортикостерон, а при дневните я стимулира.

Светлината е най-мощният синхронизиращ фактор за СХЯ. Светлинната информация се придвижва директно от фоточувствителни меланопсин-съдържащи ганглийни клетки в ретината по ретино-хипоталамичния път до СХЯ в централната нервна система. В по-големи детайли ще се спрем на светлината през нощта и какъв е нейният ефект върху циркадната система.

Светлината през нощта може да забави или да ускори биологичния часовник. Това зависи от момента на осветяване – в началото или в края на нощта, от интензитета на светлината и от продължителността на осветяването. Има значение и дали става дума за нощно или дневно животно. Нощните животни са активни през тъмната фаза на денонощието. При нощните животни появата на светлина в края на тъмната фаза ускорява смяната на фазите чрез стимулиране на Per1 ритъм. Ако светлинният стимул се появи в началото на тъмната фаза, биологичният часовник се забавя. Дали един светлинен източник ще може да предизвика

*Бел. реф. CLOCK – circadian locomotor output cycles kaput; BMAL1 – brain and muscle arntl-like protein 1; Per1 – period 1, Per2 – period 2, Per3 – period 3; Cry1 – cryptochrome 1, Cry2 – cryptochrome 2; RORs – retinoic acid-related orphan nuclear receptors – свързани с ретиноевата киселина ядрени рецептори сираци.

смяна на фазите, при човека зависи от същите фактори. Например при човека светлинен източник с интензитет много под естествената слънчева светлина (10 000 lux) е достатъчен, за да причини смяна на фазите. Всъщност са необходими само около 180 lux. И докато СХЯ може бързо да се адаптира към тези смени във фазите, то периферните тъкани се адаптират много по-бавно. Най-силен стимул за смяна на фазите е синята светлина както при човека, така и при мишката, докато червената светлина през нощта, изглежда, не интерферира с биологичния часовник.

Продължителното излагане на ярка светлина през нощта причинява изглаждане на циркадните ритми, промени в глюкокортикоидната секреция и в терморегулацията. Има доказателства, че не само ярката, а и приглушената светлина, може да разстрои циркадните ритми. При мишките хроничното излагане на приглушена светлина води до изменения в гените, отговорни за правилното функциониране на циркадните ритми както в супрахиазмалното ядро, така и в периферните тъкани. Нужни са само 5 lux светлина, толкова, колкото е светлинното замърсяване в градски условия. Изследвания при хора също доказват значението на нощната светлина. В едно проучване се установява, че ако човек живее без електричество, а разчита само на естественото осветяване, може да синхронизира биологичния си часовник и ако е от хората, заспиващи късно, да стане от типа хора, заспиващи по-рано. Използването само на естествени източници на светлина води до намаляване на индивидуалните вариации в нивото на мелатонина.

Циркадната система участва в поддържането на енергийната хомеостаза. Около 10% от транскриптома кодират циркадни осцилации. Много от гените на ритъма, които са идентифицирани до момента, имат специфична роля в регулирането на хранителния метаболизъм. Например гените за глюкозните транспортери и за рецептора на глюкагона, както и множество ензими, участващи в метаболизма на захарите и в биосинтеза на холестерола, се експресират в синхрон с биологичния часовник. Нивата на хормоните глюкагон, инсулин, грелин, лептин и кортикостерон се колебаят съобразно циркадните ритми. Има съобщения, че и чувството за глад и ситост се появява през определени интервали. В хипоталамуса е установена ритмична експресия на орексигенните невропептиди като невропептид Y, галанин и проопиомеланокортин. Връзката между гените на биологичния часовник и метаболизма е видна и при пациентите със захарен диабет тип 2.

Установена е зависимост между гликемичния контрол и типа хронотип – нощен или дневен. „Нощните птици”, т.е. хората с късен хронотип, които приемат по-обилна вечеря, са с по-лош гликемичен контрол, дори да спят добре през нощта. Така късният хронотип става самостоятелен рисков фактор за по-лош контрол на диабета наред с нарушенията на съня. Освен това индексът на телесна маса корелира с експресията на гени на биологичния часовник в периферната мастна тъкан. Експресията на *Per2* във висцералната мастна тъкан корелира обратнопропорционално с обиколката на талията. Смята се, че полиморфизми в часовниковите гени са в основата на метаболитния синдром при човека.

При плъхове е установено, че има значение времето, в което се приемат хранителни мазнини. Приети в началото на активната фаза, каквато за тях е нощта, те се усвояват добре, а приети в края на активната фаза, стават причина за развитие на метаболитен синдром. И при хората се натрупват все повече епидемиологични и експериментални данни в подкрепа на хипотезата, че времето, в което се приема храна, е определящо за усвояването ѝ. Часът на храненето предсказва индекса на телесна маса при човека. Хората, които вечерят след 8 часа вечерта, имат по-висок индекс на телесната маса. Освен това програмите за отслабване (комбиниращи хранителен режим и поведенческа терапия) са по-ефективни при пациентите, които вечерят по-рано. Жените, които изяждат най-голямо количество храна сутрин, постигат по-успешно понижаване на теглото и намаляване на обиколката на талията, сравнено с жените, които се хранят най-обилно вечер. Калоражът на приетата храна при двете групи изследвани жени е един и същ. Късното хранене намалява окислението на мазнините и води до повишаване на нивото на LDL холестерола. Установено е още, че хората, които спят по-малко, са по-застрашени от затлъстяване. Смята се, че в хода на деня се променя хормоналната хомеостаза и така не всяко време е подходящо за извличане на енергия от храната. Например хората със синдром на нощното хранене (синдром, характеризиращ се с вечерна хиперфагия и нощни хранения) имат доказани отклонения в метаболитно свързаните хормони и също така са склонни към затлъстяване.

Връзката между затлъстяването и изкуственото осветление се демонстрира при работещите нощни смени. Индексът на телесна маса се повишава пропорционално на годините нощен труд. Нощният труд повишава риска от високо кръвно налягане,

хипертриглицеридемия и затлъстяване. Проучванията при хора имат някои ограничения – първо, не могат да се извлекат генерални заключения за влиянието на светлината през нощта, защото и други фактори като стреса и недоспиването могат да повлияят метаболизма и да потенцират затлъстяването. Второ, светлината на работното място и използваната в дома имат различен интензитет. Минималното изискуемо по закон осветление в офисите е 320 lux. Така данните от работещите нощни смени не могат да се отнесат към общата популация. В едно скорошно проучване се установява, че и в домашни условия излагането на светлина през нощта > 3 lux води до повишаване на индекса на телесна маса, обиколката на талията, триглицеридите и LDL холестерола.

Светлината въздейства на човешкия метаболизъм и по индиректни пътища – например посредством хормоните. През нощта излагането на светлина с интензитет 45 lux за 1 час води до спад в нивото на мелатонина с около 60%. Потискането на мелатонина се смята за един от факторите, стоящи зад затлъстяването, рака и някои разстройства на настроението. Съществуват твърдения, че мелатонинът може да се използва като лекарство при затлъстяване и захарен диабет поради данните от проучвания при животни, че той понижава телесното тегло, предпазва бета-клетките на панкреаса от глюкозната токсичност, подобрява глюкозната хомеостаза и повишава инсулиновата секреция. Проучвания при плъхове обаче не подкрепят всички тези. При тях е установено, че мелатонинът всъщност намалява инсулиновата секреция. Така възниква хипотезата, че при хората високият мелатонин през нощта има протективна функция – той стимулира отделянето на глюкагон, за да осигури достатъчно енергия на организма през продължителния период на глад.

По отношение на светлината през нощта и кортизоловата секреция има най-разнообразни съобщения – че кортизолът се понижава, спада или не се променя. Вероятно и тук е валидно правилото, че продължителността и интензитетът на осветяването са определящи за това дали кортизоловият ритъм ще се наруши.

И накрая, трябва да се отбележи, че светлинното замърсяване се отразява както на хората, така и на животните и растенията, като създава предпоставка за екологични промени, засягащи живота в по-глобален аспект.

М. Ванкова