

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616-053.31:57.034

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.12

ХРОНОНЕОНАТОЛОГІЯ: БІОРИТМІЧНА
ОРГАНІЗАЦІЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО**В. П. Пішак, М. О. Ризничук***

Національна академія педагогічних наук України
(м. Київ, Україна)
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»*
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. Біоритми людини є проявом адаптації живих організмів до зовнішнього середовища. Це настільки відлагоджені природою механізми, що їх часто називають "біологічним годинником".

В організмі новонародженого зареєстровані функції, що мають добову ритмічність (з періодом від 2 до 25 годин). Дана ритмічність напряму залежить від зрілості організму новонародженого: циркадіанний ритм синтезу мелатоніну у людини виникає з перших днів після народження і завершується його формування до 9-12 тиж., а в недоношених на 2-3 тиж. пізніше. На розвиток «біологічного годинника» новонародженого значно впливають умови зовнішнього середовища. Мелатонін забезпечує відновлення, стабілізацію та синхронізацію хроноритмів різної частоти, зокрема добового періодизму.

За таких умов, чільної уваги заслуговують плейотропні ефекти мелатоніну щодо забезпечення біологічних ритмів у цей період. Цьому і присвячено наш огляд.

Упродовж ранньої постнатальної адаптації доцільно визначити біоритмологічні особливості основних фізіологічних показників життєдіяльності: погодинний рівень артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та дихальних рухів, температури тіла, екскреції кортизолу, адреналіну, норадреналіну, 6-сульфатоксимелатоніну (метаболіт мелатоніну) в порційній сечі в динаміці раннього неонатального періоду.

Завданнями хрононеонатології є вивчення особливостей формування циркадіанної організації фізіологічних функцій і рівня основних адаптивних гормонів у динаміці раннього неонатального періоду.

У пренатальному періоді мелатонін вагітної проникає до плоду, через плаценту, а після народження – надходить в організм дитини з молоком матері. Вважають, що періодичні сигнали, що виходять із клітин шишкоподібної залози матері, синхронізують хроноритми плода. На ранніх етапах ембріогенезу такі сигнали мають нервовий і гуморальний тenez, а після народження – тільки гуморальні впливи.

Концентрація мелатоніну в крові вагітної досягає максимального рівня на 32 тиж. вагітності і відновлюється на 2-у добу після пологів.

Внутрішньоутробна затримка росту плода зумовлена істотним зменшенням секреції мелатоніну впродовж перших 3 місяців життя новонароджених. Важливо, що у недоношених новонароджених період відносного дефіциту мелатоніну триває від 2-4 до 7-8 міс.

Материнський вплив на розвиток не завершується з родами, а триває і в неонатальному періоді. Грудне молоко містить понад 60 біологічно активних речовин (СТГ, пролактин, ІФР-1, інсулін та ін., зокрема мелатонін), рівень яких суттєво переважає їх концентрацію в периферичній крові матері.

Раннє прикладання до грудей, сумісне перебування матері і дитини в післяпологовому періоді, довільний режим вигодовування сприяють більш ранньому формуванню біоритмів фізіологічних показників життєдіяльності і сприятливому перебігу адаптаційних процесів у новонароджених.

Отже, підбиваючи підсумки, зазначимо, що стан дитини асоціюється з адекватною навколodobовою біоритмічною діяльністю. Лабільність обміну речовин у новонародженого вимагає врахування структури біоритмів у постнатальному періоді для запобігання розвитку патологічних станів.

Ключові слова: хрононеонатологія; новонароджений; плід; біологічні ритми.

Вступ

Понад 100 років тому російський ембріолог К. Бер звернув увагу на зв'язок біологічного часу з процесами онтогенезу. Пізніше український вчений В. І. Вернадський та інші обґрунтували зв'язок біологічного часу з життєвими процесами [1, 2].

Початок третього тисячоліття ознаменований вагомими успіхами в розумінні генетичної компоненти ритмічної організації живої матерії. Біологічні ритми продовжують хвилювати наукову спільноту: присудження 2 жовтня 2017 р. Нобелівської премії з фізіології і медицини американським генетикам J. C. Hall, M. Rosbash, M. W.

Young «за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадіанний ритм»; відкриття паралельного світу мікроРНК (міРНК) та їх участі в регуляції експресії протеїн-кодуєчих генів; доведено, що активність значної частини міРНК шляхом втручання в синтез білка, причетна до певних етапів онтогенезу тварин [3]; регулюють циркадіанні ритми ембріогенезу у ссавців на посттранскрипційному рівні [4, 5, 6, 7, 8]. Останнім часом з'явилися перші відомості щодо епігенетичних механізмів впливу мелатоніну, зокрема участі деяких міРНК [9, 10] у модуляції параметрів циркадіанного ритму.

Живим організмам різного рівня організації властива еволюційно-зумовлена ендогенна циркадіанна ритмічність [11].

Хроноритми в ранньому онтогенезі віддзеркалюють циркадіанні ритми клітинного метаболізму, а динаміка становлення у новонароджених дітей характеризує показники градієнта їх дозрівання. Поза сумнівом, що в перші дні життя новонародженої дитини зберігаються внутрішньоутробні ритми нав'язані материнським організмом спадково закріпленими ендогенними чинниками.

Материнський вплив на розвиток не завершується з пологами, а триває і в неонатальному періоді. Засобом комунікації є молозиво (первинне молоко) за участі якого нащадкам передаються біологічні сигнали важливі для постнатального дозрівання. Грудне молоко містить понад 60 біологічно активних речовин (СТГ, пролактин, ІФР-1, інсулін та ін., зокрема мелатонін), рівень яких суттєво переважає їх концентрацію в периферичній крові матері [12] та причетних до формування хроноорганізації структурах.

З позиції вікової фізіології принципово важливим є вивчення особливостей формування циркадіанної організації фізіологічних функцій і рівня основних адаптивних гормонів у динаміці раннього неонатального періоду. Це завдання хрононеонатології.

Термін «хрононеонатологія» запровадили Е. В. Сюткина і А. Э. Григорьев [13], як галузь хрономедицини, що спрямована на оцінку формування і розвитку біологічних ритмів окремих фізіологічних функцій у здорових доношених новонароджених дітей.

Такий підхід набуває особливого значення за умов широкого запровадження в неонатології новітніх технологічних засобів догляду за недоношеними дітьми: перебування в кюветзах за цілодобового освітлення, штучне вигодовування та використання штучних сумішей слід розглядати як екзогенний стрес, якого зазнає функціонально незрілий дитячий організм із виникненням циркадіанного десинхронізму та переходом його в екстрациркадіанну дисемінацію – зниження амплітуди циркадіанного ритму на фоні втрати фазової стабільності і приросту коливальності у суміжних діапазонах частот [8].

Згідно вимог Міжнародного товариства хронобіологів (1995) впродовж ранньої постнатальної адаптації доцільно визначити біоритмологічні особливості основних фізіологічних показників життєдіяльності: погодинний рівень артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та дихальних рухів, температури тіла, екскреції кортизолу, адреналіну, норадреналіну, 6-сульфатоксимелатоніну (метаболіт мелатоніну) в порційній сечі в динаміці раннього неонатального періоду.

За таких умов, цільної уваги заслуговують плейотропні ефекти мелатоніну (МТ) щодо забезпечення біологічних ритмів у цей період. Цьому і присвячено наш огляд.

Основна частина. Доведено, що добовий ритм продукції мелатоніну є маркером нормальної роботи циркадіанної регуляції ендогенних біоритмів і їх синхронізації з зовнішнім добовим ритмом зміни дня і ночі.

Відомо, що в пренатальному онтогенезі мелатонін вагітної проникає до плоду, через плацен-

ту, а після народження – постачається в організм дитини з молоком матері [14]. Звідси, біохімічні механізми ферментативного синтезу мелатоніну в материнській шишкоподібній залозі виконують важливу роль у регуляції біологічних ритмів нового організму. Вважають, що періодичні сигнали, що виходять із клітин шишкоподібної залози (ШЗ) матері, синхронізують хроноритми плода. Але, якщо на ранніх етапах ембріогенезу такі сигнали мають нервовий і гуморальний генез, то після народження, залишаються тільки гуморальні впливи.

Експериментально доведено, що ритм плода виявляє себе в ритмічній клітинній активності та імунореактивності, синтезі гормонів, інтенсивності дихання плода [15]. Плоди щурів зберігають ритм синтезу мелатоніну, що заданий материнським організмом за час внутрішньоутробного розвитку лише короткий період, після чого спостерігається розбалансування і становлення власного ритму. За умов експериментальної епіфізектомії у плода, рівень мелатоніну суттєво знижується і втрачаються ритми. Подібне явище спостерігається і у плодів людини [15]. Концентрація мелатоніну в крові вагітної досягає максимального рівня на 32 тиж. вагітності і відновлюється на 2-у добу після пологів.

Епіфізарний мелатонін матері виконує функцію ритмоводія у становленні добових ритмів плода, він впливає на часові гени (*Bmal-1*, *Per-3*, *cry-2*, *Clock*) [16]. Доведено, що продуктом генів, задіяного в молекулярному механізмі клітинного «біологічного годинника», є білки. Наприклад, у гена *Clock* таку функцію виконує гістонацетилтрансфераза [17].

Виявлено рецептори мелатоніну в супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса плода. У людини функціонує 2 типи мембранових рецепторів (MT1 і MT2), визначена їх хромосомна локалізація (хромосоми 4q35 і 11q21-22 відповідно) [18].

Відомості широкого розподілу рецепторів мелатоніну і більш високі їх рівні в ранньому онтогенезі дозволяють стверджувати про важливі і різноманітні ефекти мелатоніну в неонатальному періоді [19]. Дозрівання механізму продукції мелатоніну відбувається в перші три постнатальні тижні у щурів [20] і перших 1-3 років у людини. Вважають, що внутрішньоутробна затримка росту плода зумовлена істотним зменшенням секреції мелатоніну впродовж перших 3 місяців життя новонароджених [21]. Важливо, що у недоношених новонароджених період відносного дефіциту мелатоніну триває від 2-4 до 7-8 міс.

Ключовим ефектом мелатоніну є його хронобіотична властивість, що реалізується багаторівневою синхронізацією біологічних процесів. Мелатонін здатний координувати експресію низки генів, зокрема, генів клітинного біологічного годинника (*Per-1*, *Per-2*), і цей принцип властивий і схожий у всіх ссавців. Ритмам його продукції підпорядковані всі ендогенні ритми організму.

Циркадіанний ритм синтезу мелатоніну у людини виникає з перших днів після народження і завершується його формування до 9-12 тиж., а в недоношених на 2-3 тиж. пізніше [22]. Мелатонін забезпечує відновлення, стабілізацію та синхронізацію хроноритмів різної частоти, зокрема добового періодизму.

ШЗ, як «біологічний хронометр», виконує роль посередника між довкіллям і внутрішнім середовищем організму. Ця функція реалізується шляхом залучення супрахіазматичних ядер гіпоталамуса [23], які забезпечують ендогенну ритмічність, вони є провідним ритмоводієм, який синхронізує біоритми, а ШЗ та сітківка ока тільки запобігають явищам десинхронізації внутрішніх ритмів.

У плодів ссавців функціональна активність ШЗ на час народження невелика, тому рівень мелатоніну в крові залишається низьким. Це результат морфологічної незрілості органа. За даними О. В. Волкової, М. И. Пекарського [24] ШЗ новонародженого властиві менша маса і розміри, ніж у плодів останнього місяця вагітності. Тяжі пінеальних клітин різноманітної форми оточені ніжними, сітчастими прошарками строми. Орган інтенсивно вакуоляризований, цитоплазма пінеалцитів містить вакуолі, мало органолідів. Однак у подальшому пінеалцити збільшуються в розмірах (гіпертрофія), зростає складчатість ядерної оболонки. Функціональна активність ШЗ інтенсивно зростає впродовж декількох тижнів постнатального розвитку [25].

Ритм мелатоніну в тканині ШЗ шурів встановлюється з 20-ої до 35-ої доби постнатального розвитку [26].

На новонароджених щурах виявлено інгібуючий ефект мелатоніну на стимульовану гонадоліберином секрецію гонадотропнів, але цей ефект до 15-денного віку зникає. Проте хронічне уведення мелатоніну статевонезрілим щурам (як самцям, так і самкам) спричиняє більший антигонадотропний ефект і затримку статевого дозрівання, ніж скорочення світлової фази хроноперіоду [22].

Цікаво, що такі спрямування виявляли певну відповідність з процесом розвитку і диференціацією клітинних елементів ШЗ у постнатальному онтогенезі. Так, у ШЗ 1-денних шурів переважають темні пінеалцити (85,3±1,0 %). У 7-денних тварин ускладнюється ультраструктурна організація пінеалцитів і міжклітинних контактів. До 14-денного віку клітинні елементи досягають відносної зрілості, переважають світлі пінеалцити (77,6±1,0 %) відбувається поліморфізм мітохондрій, переважає агранулярний ендоплазматичний ретикулум, зростає число міхурців [27].

Мелатонін можна розглядати як гормональний месенджер, здатний моделювати активність різних систем, зокрема, репродуктивної, залежно від фотоперіоду.

У дослідженні О. В. Куляминой і Л. И. Захаровой [28] виявлено, що підвищення рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі призводило до зниження екскреції адаптивних гормонів (кортизолу, адреналіну і норадреналіну) у всіх новонароджених. При порушенні перебігу ранньої постнатальної адаптації як у доношених, так і недоношених новонароджених, не реєструвалася ритмічність основних функціональних показників (рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихальних рухів, температури тіла), рівень адаптивних гормонів, акрофази і батифази були відсутні.

Хід добової температури тіла тісно корелює з добовою динамікою секреції мелатоніну [29]. Тому за температурною кривою можна скласти уяву про добовий ритм активності ШЗ.

Доведено гіпотермічний ефект мелатоніну [30] та чіткі протифазні спрямування між ритмами температури і мелатоніну [31]. Показники ритму температури можуть слугувати маркером синхронізації циркадіанних ритмів у периферичних тканинах [32].

Спостереженнями провідного пінеолога України Л. О. Бондаренко і співавт. [33] зазначається, що у препубертатному періоді, в ШЗ залозах шурів вміст серотоніну переважає рівень мелатоніну (38,16±3,32 і 3,39±1,30 нг/мг у віці 1 міс. та 42,46±3,23 і 2,15±0,35 нг/мг у віці 2 міс. відповідно).

Зменшення надходження мелатоніну у кровотік є пусковим механізмом процесу статевого дозрівання. Якщо зниження біосинтезу і секреції мелатоніну відбувається раніше зазначеного природного терміну, настає передчасна статева зрілість, а якщо пізніше – діагностується затримка статевого розвитку [34, 35].

Добова екскреція мелатоніну з сечею у здорових дітей коливається в межах від 1,94 до 9,80 мкг/добу, складаючи в середньому 6,41±0,32 мкг/добу [36].

Концентрація мелатоніну у крові дівчаток у препубертатному віці становила від 5 до 280 нг/мл, у хлопчиків – від 16 до 218 нг/мл. У дітей віком від 1 міс. до 5 років рівень мелатоніну становив у середньому 121,4 мкг/мл [36].

Раннє прикладання до грудей, сумісне перебування матері і дитини в післяпологовому періоді, довільний режим вигодовування сприяють більш ранньому формуванню біоритмів фізіологічних показників життєдіяльності і сприятливому перебігу адаптаційних процесів у новонароджених [37].

Крім основної функції ключового координатора біологічних ритмів, мелатонін володіє широким спектром фізіологічних ефектів, і тим самим може активно брати участь у механізмах багатьох адаптивних і патологічних процесів. Мелатонін широко відомий як засіб нормалізації сну [38], якому теж властива вікова циркадіанна залежність. Відомо, що у новонароджених сон поліфазний, частка активного сну становить 50 %, а у дорослих – 20-30 %. При цьому період чергування фаз у дітей близький 50 хв., а у дорослих – 90 хв. У процесі постнатального онтогенезу збільшуються періоди фаз сну і періоди біологічних ритмів. Порушення якості сну, як і його дефіцит, на фоні циркадіанного десинхронізму прискорює і погіршує розвиток вікових нейродегенеративних зрушень [38]. Варто зауважити, що неконтрольоване використання навіть звичайного електричного освітлення вночі здатне пригнічувати продукцію ендогенного мелатоніну ШЗ і сітківкою [39], що спричиняє істотні зміни гормонального балансу, розвиток десинхронізму (низькі величини циркадіанної амплітуди, ріст нерегулярної динаміки) і різноманітність негативних наслідків [7, 40, 41].

Узагальнюючи викладене зазначимо, що стан дитини асоціюється з адекватною навколдобовою біоритмічною діяльністю. Лабільність обміну речовин у новонародженого вимагає врахування структури біоритмів у постнатальному періоді для запобігання розвитку патологічних станів.

Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів

Ми підтверджуємо, що фактичний або потенці-

альний конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

Література

1. Коркушко ОВ, Пішак ВП. В.І. Вернадський і хроноритмічна організація біосфери. Кровообіг та гемостаз. 2012;4:5-11.
2. Пішак ВП. В.І. Вернадський і розвиток теоретичних засад екології. *Ecology and noospherology*. 2014;25(3-4):120-3. doi: 10.15421/031428
3. Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E, Alvarez-Saavedra E, Berezikov E, de Bruijn E, et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science*. 2005;309(5732):310-1. doi: 10.1126/science.1114519.
4. Kojima S, Shingle DL, Green CB. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J Cell Sci*. 2011;124(Pt 3):311-20. doi: 10.1242/jcs.065771.
5. O'Neill JS, Hastings MN. Circadian clocks: timely interference by MicroRNAs. *Curr. Biol*. 2007;17(17):R760-2. doi: 10.1016/j.cub.2007.07.001
6. Pegoraro M, Tauber E. The role of microRNAs (miRNA) in circadian rhythmicity. *J Genet*. 2008;87(5):505-11.
7. Губин ДГ. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. *Успехи физиологических наук*. 2013;44(4):65-87.
8. Губин ДГ. Роль микроРНК в регуляции циркадианных ритмов у млекопитающих. *Advances in current natural sciences*. 2012;1:32-7.
9. Korkmaz A, Rosales-Corral S, Reiter RJ. Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena. *Gene*. 2012;503(1):1-11. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.040.
10. Harderland R. Melatonin, Noncoding RNAs, Messenger RNA Stability and Epigenetics-Evidence, Hints, Gaps and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):18221-52. doi: 10.3390/ijms151018221.
11. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:16-54. doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.000313.
12. Bartol FF, Wiley AA, Bagnell CA. Epigenetic programming of porcine endometrial function and the lactocrine hypothesis. *Reprod Domest Anim*. 2008;43(2):273-9. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01174.x.
13. Комаров ФИ, Рапопорт СИ, редактор. *Хронобиология и Хрономедицина*. Москва: Триада-Х; 2000. Сюткина ЕВ, Григорьев АЭ. Биологические ритмы в период новорожденности; с. 388-401.
14. Valtonen M, Kangas AP, Voutilainen M, Eriksson L. Diurnal rhythm of melatonin in young calves and intake of melatonin in milk. *Animal Science*. 2003;77(1):149-54. doi: 10.1017/S1357729800053741.
15. Jimenez-Jorge S, Guerrero JM, Jimenez-Caliani AJ, Naranjo MC, Lardone PJ, Carrillo-Vico A, et al. Evidence for melatonin synthesis in the rat brain during development. *J Pineal Res*. 2007;42(3):240-6. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00411.x.
16. Hawkins GA, Meyers DA, Bleecker ER, Pack AI. Identification of coding polymorphisms in human circadian rhythm genes PER1, PER2, PER3, CLOCK, ARNTL, CRY1, CRY2 and TIMELESS in a multi-ethnic screening panel. *DNA Seq*. 2008;19(1):44-9. doi: 10.1080/10425170701322197.
17. Gallou-Kabani C, Vigé A, Junien C. Lifelong circadian and epigenetic drifts in metabolic syndrome. *Epigenetics*. 2007;2(3):137-46.
18. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007;8(3):34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007.
19. Davis FC. Melatonin: role in development. *J Biol Rhythms*. 1997;12(6):498-508. doi: 10.1177/074873049701200603.
20. Oxenkrug GF, Reguinatina PJ, Juwiler A. Ontogenetic effects of MAO-A inhibition on rat pineal n-acetylserotonin and melatonin during the first month of neonatal life. *Hum. Psychopharmacol*. 2000;15(8):589-93. doi: 10.1002/hup.217.
21. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res*. 2009;46(2):128-39. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00649.x.
22. Беспятых АЮ, Бродский ВЯ, Бурлакова ОВ, Рапопорт СИ, Голиченков ВА. *Мелатонин: теория и практика*. Москва: Медпрактика-М; 2009. 100с.
23. Khavinson VK, Golubev AG. Aging of the pineal gland. *Успехи геронтологии*. 2002;9:67-72.
24. Волкова ОВ, Пекарский МИ. *Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека*. Москва: Медицина; 1976. 412с.
25. Gupta D, Reiter RJ, editor. *The Pineal Gland During Development: From Fetus to Adult*. Croom Helm; 1986. 274 p.
26. Поздеев НВ, Этингоф РН. Биосинтез мелатонина в эпифизе в раннем постнатальном онтогенезе у здоровых и больных наследственной дегенерацией сетчатки крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997;123(2):131-4.
27. Рожкова ИС, Хужахметова ЛК. Особенности развития сетчатки и эпифиза у крыс. В: Тезисы докладов VII конгресса международной ассоциации морфологов; 2004 Сен 16-18; Казань. *Морфология*. 2004;126(4):106.
28. Кулямина ОВ, Захарова ЛИ. Становление циркадианных биоритмов по концентрации мелатонина в порционной моче у здоровых и больных новорожденных. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(5):31-2.
29. Cagnacci A, Kräuchi K, Wirz-Justice A, Volpe A. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. *J Biol Rhythms*. 1997;12(6):509-17. doi: 10.1177/074873049701200604.
30. Gubin DG, Gubin GD, Waterhouse J, Weinert D. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiol Int*. 2006;23(3):639-58. doi: 10.1080/07420520600650612.
31. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet*. 2001;358(9286): 999-1005. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06108-6.
32. Buhr ED, Yoo SH, Takahashi JS. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science*. 2010;330(6002):379-85. doi: 10.1126/science.1195262.
33. Бонадренко ЛА, Губина-Вакулик ГИ, Геворкян АР. Пинеальная железа и гипоталамо-гипофизарно-гиреоидная система: возрастные и хронобиологические аспекты. Харьков: С.А.М.; 2013. 264 с.
34. Плехова ЕИ, Хижняк ОО, Левчук ЛП. Задержка полового развития мальчиков. Москва: Знание; 2000. 112 с.
35. Цветная ТВ, Князькин ИВ. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2004. 90 с.
36. Дадамбаев ЕТ. Функциональное состояние почек и обмен индоламинов (серотонина, мелатонина) при гломерулонефрите и пиелонефрите у детей [автореферат]. Харьков; 1976. 21 с.
37. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Рябова СА, Тезикова ТА, Ефимова ЛВ, Ракитина ВН. Перинатальная хрономедицина: биоритмостаз плода при неосложненной беременности и плацентарной недостаточности. *Известия Самарского на-*

учного центра Российской академии наук. 2014;16(5):1467-70.

38. Арушанян ЭБ. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология. Русский медицинский журнал. Неврология [Интернет]. 2006[цитировано 2019 Мар 25];14(23):1657-63. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epifizarnyy_gormon_melatonin_i_nevrologicheskaya_patologiya/

39. Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, Khalsa SB, Rajaratnam SM, Van Reen E, et al. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):E463-72. doi: 10.1210/jc.2010-2098.

40. Gubin DG, Cornelissen G, Weinert D, Vetoshkin AS, Gapon LI, Shurkevich NP, et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD): Mechanisms linking aging, disease state and arctic shift-work: Applications for chronotherapy. World Heart Journal. 2013;5(4):285-306.

41. Сентюрова ЛГ, Галимзянов ХМ, Шерышева ЮВ, Хужахметова ЛК, Берлякова ЕМ. Биологические ритмы организма млекопитающих и человека. Астраханский медицинский журнал. 2018;13(2):54-64. doi: 10.17021/2018.13.2.54.64.

ХРОНОНЕОНАТОЛОГИЯ: БИОРИТМИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НОВОРОЖДЁННОГО

В. П. Пишак, М. А. Ризничук¹

Национальная академия педагогических наук Украины
(г. Киев, Украина)

¹ Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Биоритмы человека являются проявлением адаптации живых организмов к внешней среде. Это настолько отлаженные природой механизмы, что их часто называют "биологическими часами".

В организме новорождённого зарегистрированы функции, имеющие суточную ритмичность (с периодом от 2 до 25 часов). Данная ритмичность напрямую зависит от зрелости организма новорождённого: циркадианный ритм синтеза мелатонина у человека возникает с первых дней после рождения и его формирование завершается до 9-12 нед., а у недоношенных на 2-3 нед. позже. На развитие «биологических часов» новорождённого значительно влияют условия внешней среды. Мелатонин обеспечивает восстановление, стабилизацию и синхронизацию хроноритмов различной частоты, в частности суточного периодизма.

При таких условиях, главного внимания заслуживают плейотропные эффекты мелатонина по обеспечению биологических ритмов в этот период. Этому и посвящен обзор.

В течение ранней постнатальной адаптации целесообразно определить биоритмологические особенности основных физиологических показателей жизнедеятельности: почасовой уровень артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, температуры тела, экскреции кортизола, адреналина, норадреналина, 6-сульфатоксимелатонина (метаболит мелатонина) в порционной моче в динамике раннего неонатального периода.

Задачами хрононеонатологии является изучение особенностей формирования циркадианной организации физиологических функций и уровня основных адаптивных гормонов в динамике раннего неонатального периода.

В пренатальном периоде мелатонин беременной проникает к плоду через плаценту, а после рождения – поступает в организм ребёнка с молоком матери. Считают, что периодические сигналы,

CHRONONEONATOLOGY: BIORHYTHMIC ENTITY OF A NEWBORN

V. P. Pishak, M. A. Ryznychuk¹

National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)

¹ Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Human biorhythms display the adaptation of living organisms to the external environment. These are mechanisms that are so well-regulated by nature that they are often called 'biological clock'.

There are definite functions in the body of the newborn that have a daily rhythm (with a period of 2 to 25 hours). Such a rhythmic setup depends on the maturity of the newborn: the circadian rhythm of melatonin synthesis in humans arises from the first days after birth, and its formation ends up 9-12 weeks and in premature babies for 2-3 weeks later. The development of the 'biological clock' of the newborn is significantly influenced by the conditions of the environment. Melatonin provides recovery, stabilization and synchronization of chronorhythms of different frequencies, including daily periodism.

At this rate, the pleiotropic effects of melatonin on the control of biological rhythms during this period are a matter of particular attention. Our reference is devoted to it.

During early postnatal adaptation, it is reasonable to determine the biorhythmologic features of the main physiological indicators of life: hourly blood pressure, heart rate and respiratory movements, body temperature, cortisol, adrenaline, norepinephrine, 6-sulfatoxymelatonin (melatonin metabolite) in fractional urine in the dynamics of the early neonatal period.

The tasks of chrononeonatology are the study of the peculiarities of the formation of the circadian setup of physiological functions and the level of the main adaptive hormones in the dynamics of the early neonatal period.

In the prenatal period, melatonin penetrates the fetus from the pregnant woman through the placenta, and after birth it enters the baby's body with the mother's milk. It is believed that periodic signals emanating from the mother's pineal gland (PG) cells synchronize the fetal chronorhythms. In the early stages of embryogenesis, these signals have a nervous and humoral genesis, and after birth, only humoral

исходящие из клеток шишковидной железы матери, синхронизируют хроноритмы плода. На ранних этапах эмбриогенеза такие сигналы имеют нервный и гуморальный генез, а после рождения – только гуморальное влияния.

Концентрация мелатонина в крови беременной достигает максимального уровня на 32 нед. беременности и восстанавливается на второй день после родов.

Внутриутробная задержка роста плода обусловлена существенным уменьшением секреции мелатонина в течение первых 3 месяцев жизни новорождённых. Важно, что у недоношенных новорождённых период относительного дефицита мелатонина длится от 2-4 до 7-8 мес.

Материнское влияние на развитие не завершается с родами, а продолжается и в неонатальном периоде. Грудное молоко содержит более 60 биологически активных веществ (СТГ, пролактин, ИФР-1, инсулин и др., в том числе мелатонин), уровень которых существенно превосходит их концентрацию в периферической крови матери.

Раннее прикладывание к груди, совместное пребывание матери и ребенка в послеродовом периоде, произвольный режим вскармливания способствуют более раннему формированию биоритмов физиологических показателей жизнедеятельности и благоприятному течению адаптационных процессов у новорождённых.

Итак, подводя итоги, отметим, что состояние ребенка ассоциируется с адекватной околосуточной биоритмической деятельностью. Лабильность обмена веществ у новорождённого требует учёта структуры биоритмов в постнатальном периоде для предотвращения развития патологических состояний.

Ключевые слова: хрононеонатология; новорождённый; плод; биологические ритмы.

Контактна інформація:

Пишак Василь Павлович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії педагогічних наук України (м. Київ, Україна)

Контактна адреса: вул. Січових Стрільців, 52-А, Київ, 04053, Україна

Контактний телефон: +38-095-884-76-58.

E-mail: pishakvp@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-6936>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7003652453>

Ризничук Мар'яна Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: Театральна площа, 2, Чернівці, 58001, Україна

Моб.тел.: +38-050-192-09-53.

E-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-9366-2017>

Author ID (Scopus): 57202737807

Контактная информация:

Пишак Василий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии педагогических наук Украины (г. Киев, Украина)

Контактный адрес: ул. Сечевых Стрельцов, 52-а, Киев, 04053, Украина

Контактный телефон: +38-095-884-76-58.

E-mail: pishakvp@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-6936>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7003652453>

Ризничук Марьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и медицинской генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: Театральная площадь, 2, Черновцы, 58001, Украина

Моб.тел.: +38-050-192-09-53.

E-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-9366-2017>

Author ID (Scopus): 57202737807

influences.

The concentration of melatonin in the blood of a pregnant woman reaches a maximum level to the 32nd week of pregnancy and is restored by the 2nd day after childbirth.

Fetal growth restriction is due to a significant decrease in the secretion of melatonin during the first 3 months of life of newborns. It is important that in the preterm infants, the relative deficit of melatonin lasts from 2-4 to 7-8 months.

Maternal influence on development does not end with delivery, but continues in the neonatal period. Breast milk contains more than 60 biologically active substances (STH, lactogenic hormone, IGF-1, insulin, etc., in particular melatonin), whose level significantly exceeds their concentration in the peripheral blood of the mother.

Early breastfeeding, the rooming-in in the postpartum period, an arbitrary feeding regime contribute to the earlier formation of biorhythms of physiological indicators of life and the favorable course of adaptive processes in newborns.

So, summing up, we note that the child's condition is associated with an adequate biorhythmic daily activity. Metabolism lability in the newborn requires keeping in mind the structure of biorhythms in the postnatal period to prevent the development of morbid conditions.

Key words: Chrononeonatology; Newborn; Fetus; Biological rhythms.

Contact Information:

Pishak Vasyl Pavlovich – MD, professor, corresponding member of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Contact address: Sichovykh Striltsiv str., 52-a, Kyiv, 04053, Ukraine

Contact phone: +38-095-884-76-58.

E-mail: pishakvp@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0637-6936>

Author ID (Scopus): 7003652453

Ryznychuk Mariana Alexandrovna – PhD, associate professor, assistant professor of the Department of pediatrics and medical genetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address: Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58001, Ukraine

Phone: +38-050-192-09-53.

E-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-9366-2017>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7003652453>