

CIRKADIÁNNE RYTMY



Prof. RNDr. Michal Zeman, DrSc.

Prof. RNDr. Michal Zeman, DrSc., je vedec, biológ a fyziológ, vedúci Katedry živočíšnej fyziológie a etológie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, ktorú aj vyštudoval. Venuje sa výskumu cirkadiánnych rytmov v kardiovaskulárnom a gastrointestinálnom systéme, biologickým dôsledkom svetelného znečistenia prostredia, ale aj dôsledkom narušenia časovej organizácie na vznik civilizačných chorôb. Jeho meno a výsledky výskumov sú dobre známe aj v zahraničí, kde pôsobil, napríklad v škótskom Edinburghu (Roslin Institute), v Nemecku (Ústav Maxa Plancka) či Belgicku (Katólicka univerzita Leuven).

Pred dvoma rokmi o takomto čase získali traja americkí vedci Nobelovu cenu za fyziológiu/medicínu. Podarilo sa im vysvetliť, ako fungujú biologické hodiny rastlín aj živočíchov. Potvrdili tým aj dôležitosť správnej hygieny spánku. Karolínsky inštitút v tlačovej správe pri zdôvodnení ocenil, že: „Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash a Michael W. Young boli schopní pozrieť sa do našich biologických hodín a objasniť ich vnútorné fungovanie.“

Bol tento objav aj pre vás inšpiratívny, keďže sa sám zaoberáte podobnou problematikou?

Spomínaných nositeľov Nobelovej ceny a ich práce poznám, samozrejme, dlhodobo. Myslím, že prvý raz som ich osobne stretol ešte v roku 1992 a odvtedy ich prácu sledujem. Uvedení vedci pracovali s vínnou muškou, drozofilou, ako modelovým organizmom a naozaj otvorili dvere do obrovskej siene poznania podstaty cirkadiánnych rytmov. My sme v tom čase pracovali s embryami kurčiat ako modelovým organizmom, a hodinové gény, ktoré oni objavili, sme u nich merali už v roku 1996. Samozrejme, Nobelova cena sa neudeluje za jeden viac-menej náhodný objav, ale za celoživotné dielo a je to vždy aj ocenenie pre vedu, nielen pre samotných laureátov. V tomto prípade to bolo aj ocenenie komplexne systémového chápania biologických procesov, nielen vo zvyčajných rozmeroch, ale aj v čase.

Bežný človek si môže položiť otázku, načo už mu len bude pre jeho život užitočný nejaký biologický (cirkadiánný) rytmus?!

Cirkadiánne rytmy patria k tzv. spontánnym reguláciám, to znamená, že nie sú len odpoveďou na

zmeny prostredia, ale sa v organizme endogénne vytvárajú a umožňujú mu pripraviť sa na zmeny prostredia, ktoré ešte len prídu. To je veľmi významný fakt, pretože takto organizmus iba neodpovedá, ale dopredu sa na zmenu pripraví a preto ju aj lepšie zvládne. Rytmy existujú aj v konštantných podmienkach a cyklom svetlo/tma sú iba synchronizované, aby sme boli „naladení“ v súlade s podmienkami dňa i noci v prostredí okolo nás. Naše biologické rytmy, napríklad rytmy telesnej teploty, spánku a bdenia, príjmu potravy a tak ďalej, v nás teda bežia, aj keď sa dlhodobo zdržujeme trebárs v jaskyni alebo v kozmickej lodi, izolovaní od vonkajšieho prostredia. Zjednodušene môžeme povedať, že ak tieto rytmy alebo biologické hodiny sú v súlade s podmienkami prostredia, máme dobrú náladu, sme výkonnejší, ale aj lepšie odolávame chorobám. A naopak, ak sa naše biologické rytmy rozladia, či už navzájom v rôznych orgánoch alebo vo vzťahu k vonkajšiemu prostrediu, máme problém najskôr so spánkom, neskôr s výkonnosťou, a môže to vyústiť až k rôznym, najmä civilizačným ochoreniam.

Môžete uviesť aj konkrétne príklady?

Epidemiologické výskumy z posledných rokov poukazujú na významnosť narušených cyklov v prostredí pri zvyšovaní rizika vzniku kardiovaskulárnych a metabolických ochorení, ako aj rakoviny napríklad u pracovníkov pracujúcich na zmeny. Výrazné riziko bolo deklarované najmä pri vzniku mamárneho karcinómu, kde bol deklarovaný vzostup u zdravotných sestier, ktoré pracovali na zmeny viac ako tridsať rokov a absolvova-

li minimálne 3 – 4 posunuté zmeny za mesiac. Toto zistenie iniciovalo viaceré následné analýzy a nie všetky túto skutočnosť potvrdili. Aj preto Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny naďalej ponechala prácu na zmeny v rizikovej kategórii 2a, ktorá vyžaduje ďalšie výsledky, aby takúto prácu preradila medzi vysoko alebo, naopak, menej rizikové faktory pre vznik rakoviny. Výskumy u zvierat, u ktorých je práca na zmeny rôznymi spôsobmi simulovaná, toto riziko potvrdzujú. Naše výsledky u zvierat preukazujú aj narušenia základných hormonálnych mechanizmov, vedúcich k zvyšovaniu rizika vzniku kardiovaskulárnych chorôb pri dlhodobom porušovaní prirodzených denných cyklov.

Čítala som, že niekedy pri vysvetľovaní vzťahu svetla a tmy sa obraciate na Bibliu...

Nepovedal by som, že Bibliu vysvetľujem vzťah svetla a tmy, ale to, že striedanie svetla a tmy je veľmi dôležité. Striedanie svetla a tmy v 24-hodinovom rytme je odvodené od otáčania Zeme okolo svojej osi. Pre Zem je to typické od jej vzniku a v týchto rytmických podmienkach sa vyvíjal život od samého začiatku. Dôležitosť tohto fenoménu je ilustrovaná aj v knihe Genesis, keď už v tretej vete 1. knihy sa píše: Tu povedal Boh „Bud' svetlo!“ a bolo svetlo. Boh videl, že svetlo je dobré a oddelil svetlo od tmy. A Boh nazval svetlo dňom a tmou nocou. (Genesis, 1:3-5)“. A ja k tomu zvyčajne dodávam, že takto to bolo počas celej existencie života a človeka na Zemi, a mení sa to až v priebehu posledných päťdesiat rokov.

Ako vidí vedec úlohu svetla v živote človeka?

Striedanie svetla a tmy nastavuje naše vnútorné hodiny do súladu s aktuálnymi podmienkami prostredia. Tie naše endogénne hodiny

nejdú presne, ich perióda je geneticky daná a u každého človeka trochu iná, ako je tých spomínaných 24 hodín. Pohybuje sa v intervale väčšinou 23,6 – 24,8 hodín.

Predovšetkým ranné svetlo je dôležité pre ich každodenné nastavenie, aby sa nerozladili vzhľadom na podmienky prostredia. To sa nám môže stať počas dovolenky, alebo keď sme chorí. Preto je dôležité to, ako človek vníma svetlo, jeho intenzitu a kvalitu a ako informácia o svetelných podmienkach prostredia postupuje ďalej až k biologickým hodinám a ako ich potom ovplyvňuje.

Vysvetlite, prosím, čo je za fungovaním našich biologických rytmov?

Jadrom alebo podstatou fungovania biologických hodín, a teda vytvárania cirkadiánných hodín, je rytmická aktivácia, prepis tzv. hodinových alebo časovacích génov. U človeka je ich asi desať, a tie sa navzájom ovplyvňujú, zapínajú, vypínajú a prípadne aj zastupujú. Tento mechanizmus je u človeka a ostatných cicavcov zložitejší ako u hmyzu, ktorý skúmali spomínaní nositelia Nobelovej ceny, možno aj to im pomohlo ho poznať a definovať. Dôležité ale je, že princíp fungovania je rovnaký u hmyzu ako u človeka, a to pomohlo ďalším

vedcom pochopiť a popísať tento mechanizmus u človeka. Následnou dôležitou otázkou je, ako sú tieto biologické hodiny, ktoré sa nachádzajú v každej bunke, navzájom zosynchronizované a ako koordinujú jednotlivé procesy. Jeden z takýchto koordinátorov, ktorému vedecká komunita venuje veľa pozornosti, je hormón melatonín, hovorí sa mu aj hormón noci. Ten je prítomný rytmickým spôsobom skoro vo všetkých dosiaľ analyzovaných tkanivách a predstavuje tak určitý endogénny synchronizátor (Zeitgeber), ktorý informuje jednotlivé tkanivá o fáze dňa. Bez ohľadu na denný alebo nočný spôsob života sú jeho hladiny u živočíchov vždy vysoké počas noci a nízke počas dňa. Predstavuje teda „ručičky hodín“, ktoré na periférii celému organizmu ukazujú, aký je práve čas. Navyše, rytmické zmeny cirkulujúceho melatonínu predstavujú spätно-väzobný signál, ktorý môže nastavovať, respektíve opravovať čas centrálnych hodín v mozgu.

Takže každý v sebe nosí akési biologické, ale aj centrálné hodiny? Kde sa ukrývajú?

Centrálné biologické hodiny sú v mozgu, v hypotalame, v špecializovanej skupine neurónov, ktoré sa



nazývajú suprachiazmatické jadrá. Ak sú narušené, živočích alebo človek stráca cirkadiánne rytmy svojich funkcií. Podľa najnovších poznatkov vedy sú však biologické hodiny v podstate všade v nás. I v periférnych orgánoch sú oscilátory, ba aj každá bunka má svoje hodiny. A centrálné hodiny synchronizujú tie periférne tak, aby k nim boli v určitej fáze. Lebo je nevyhnutné, aby živý organizmus mal časový poriadok, aby na jeden proces nadväzoval druhý a na ten tretí a tak ďalej.

Aj toto všetko nasvedčuje tomu, že príroda je mocná čarodejka a ešte zďaleka nám neprezradila všetky svoje tajomstvá, však?

Mnohé veci, o ktorých tu hovoríme, sa zatiaľ ešte skúmajú. Vieme už, ako sú centrálné hodiny prepojené s vonkajším prostredím a najmä slnečným svetlom, ale ako sú s ním prepojené hodiny v srdci alebo hodiny obličiek, ako sa navzájom „dohovárajú“ proteíny, čo si pritom signalizujú, to ešte nevieme. A je dôležité to vedieť napríklad aj z hľadiska podávania liekov pacientovi. Ide o to zistiť, kedy ich náš organizmus prijme najlepšie a kedy vyvolajú čo najmenšie vedľajšie účinky.

Takto „macošsky“ sa voči človeku správajú aj biologické hodiny?

V súčasnosti je všeobecne akceptované, že najväčšou evolučnou výhodou existencie biologických hodín je schopnosť predvídať zmeny, ktoré nastanú. Je to jasná analógia s normálnymi hodinami, keď pri pohľade na ne vieme, čo s veľkou pravdepodobnosťou nastane (koniec prednášky, večera, program v TV ...). Schopnosť predvídať umožňuje pripraviť sa na zmeny v predstihu a pripravený jedinec sa dokáže s pravidelnými zmenami oveľa lepšie vysporiadať ako nepripravený. Zvyčajne študentom hovorím príklad o nepo-

slušnej svojhlavej lastovičke, ktorá sa rozhodne neodletieť do Afriky počas krásnych teplých dní, ktoré sa u nás v septembri často vyskytujú. Skorý nástup mrazov ju potom prekvapí, okamžite sa stratí lietajúci hmyz, ktorý jej je jedinou potravou, a ona uhynie.

Smutné...

To je jasný príklad toho, že evolúcia ultimatívne rozhoduje o prežití a schopnosť predvídať umožňuje vyhnúť sa kritickým zmenám prostredia. Biologické a cirkadiánne rytmy majú bazálny význam pre existenciu živej hmoty v čase. Fázy dňa a noci sú pre dané územie a danú časť roka prakticky nemenné a slúžia ako najspohľadlivejší faktor sezónnych zmien prostredia...

Zároveň však jedným dychom kladiete aj otázku: Slúžia – alebo už iba slúžili? Čo tým myslíte?

Pozorujeme dôsledky narušenia dvadsaťštyrihodinových rytmov v našom prostredí. K ich narušeniu však dochádza až v ostatných päťdesiatich rokoch a súvisia s objavom svetelných zdrojov s vysokou intenzitou. Narušenia prirodzeného svetelného rytmu v prostredí sú determinované najmä štyrmi faktormi: 1. svetelná kontaminácia prostredia, 2. práca na zmeny, 3. prelety cez časové pásma a 4. moderný štýl života. Predpokladá sa, že narušenia prirodzených rytmov v prostredí môžu byť jednou z príčin nárastu civilizačných ochorení.

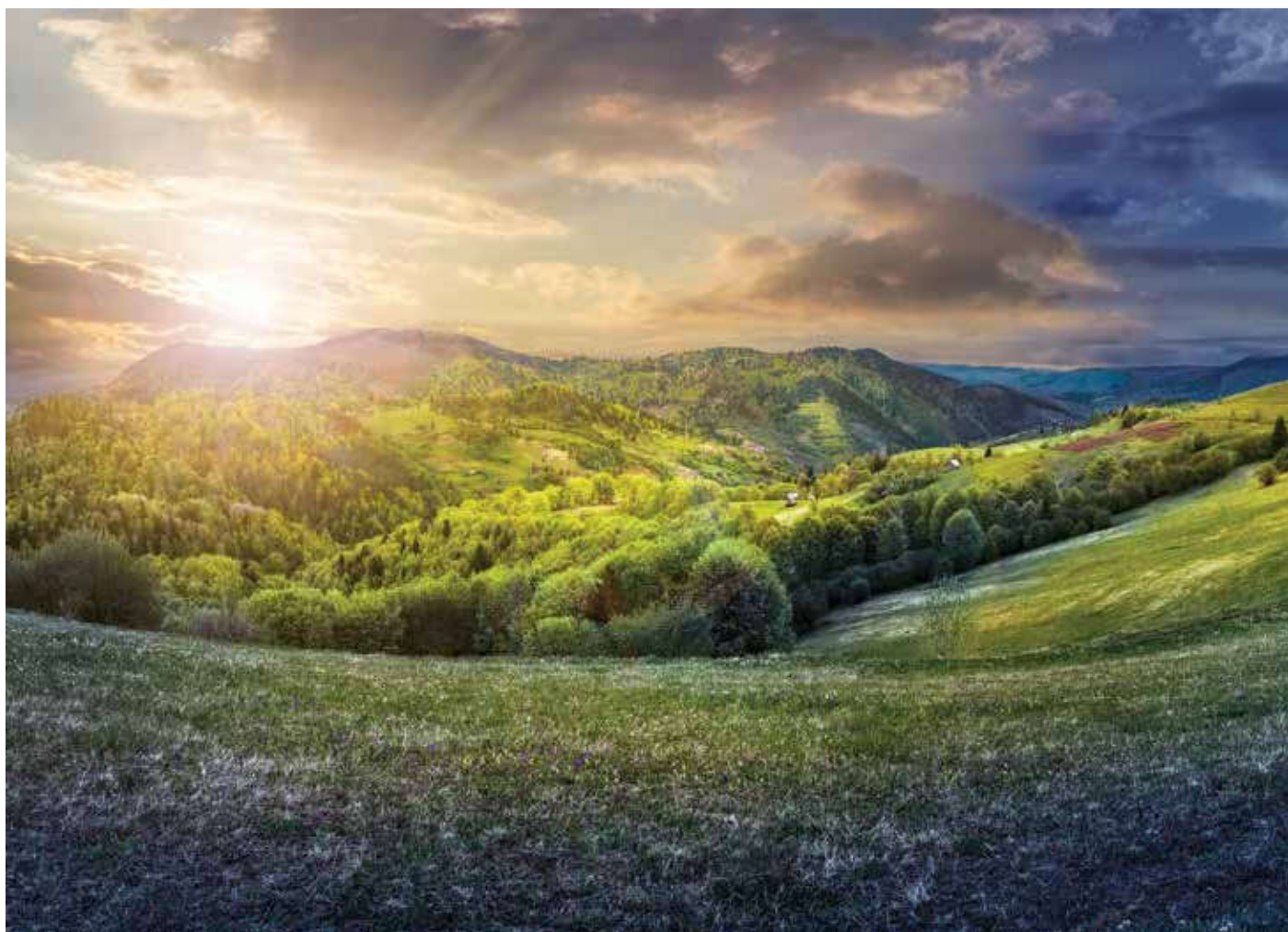
To vás viedlo k spolupráci s lekármi?

V našej výskumnej činnosti sa zaujímate najmä o vznik rakoviny, metabolických porúch a hypertenzie v dôsledku narušenej časovej cirkadiánnej organizácie. Spolupráca s lekármi je preto nevyhnutná. Spolupracovali sme s profesorom Viliamom Badom,

bývalým prednostom III. internej kliniky, a s docentom Mariánom Vicianom, prednostom IV. chirurgickej kliniky LF UK a UNB. Pôvodne sme sa zameriavali na zmeny hladín hormónu melatonínu, neskôr aj na expresiu hodinových génov. Zistili sme, že znížená aktivita jedného z hodinových génov zvyšuje citlivosť organizmu na negatívne vplyvy prostredia. Dôsledkom môže byť až premena normálnej bunky na rakovinovú.

Spomenuli ste prácu na zmeny. Čím škodí z vedeckého pohľadu a ako si vysvetliť, že sú ľudia, ktorým neprekáža toto neprirodzené pracovné zadelenie? Alebo sa zdravotné následky na nich prejavujú až vo vyššom veku?

Bez práce na zmeny už dnešná moderná spoločnosť nemôže existovať. Okrem výrobných závodov čoraz dôležitejšia je aj v oblasti služieb, spomeňme si len na zdravotníctvo, políciu, hasičov... Úlohou vedy je spoznať mechanizmus podmieňujúci vznik zdravotných problémov, ktoré práca na zmeny spôsobuje, navrhnúť opatrenia, ako sa im vyhnúť, prípadne ich aspoň zmierniť a odporučiť maximálne dovolený počet zmien, aby sa vyšlo negatívnym dôsledkom. Nemenej vážnou úlohou bude vypracovať kritériá, ktoré by odhalili vhodnosť kandidátov na takúto nočnú prácu. Pretože okrem negatívnych dôsledkov na zdravie pracovníkov, zdravotné problémy ľudí pracujúcich na zmeny majú veľmi negatívny dopad aj na ekonomiku podnikov. Najlepšie sú tieto straty vyčíslené v USA a predstavujú miliardy dolárov. Vyplýva to zo skutočností, že firma si pracovníka zaškolí, ten začne pracovať a keď je už plne zapracovaný, začne chorieť, nasleduje opakovaná práceneschopnosť, až nakoniec z práce odíde a firma začína odznovu. Príčiny neznášania práce na zmeny, prípadne negatív-



nych dôsledkov po dlhodobej práci na zmeny, sú komplexné a jednou z nich je aj narušenie cirkadiánnej organizácie a nesúladu medzi vnútornými biologickými hodinami a cyklami v prostredí, najmä režim svetlo – tma.

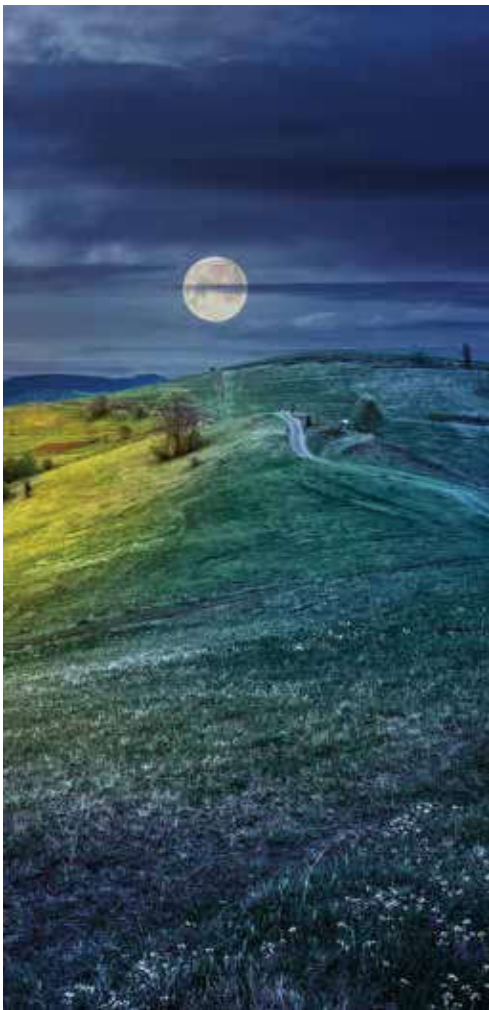
Veda už pozná východiská, čo sa s týmto problémom dá robiť?

V súčasnosti existuje viacero modelov a odporúčaní, ako sa najlepšie prispôbiť práci na zmeny, či je jednoduchšie pracovať stále napríklad vo večerných alebo rotačných zmenách, prípadne či namiesto klasických osemhodinových zmien neuprednostňovať 12-hodinové, ktoré sú výhodné najmä v službách. Tieto opatrenia sa opierajú najmä o využitie známych vlastností rôznych fa-

rieb svetla. Studené svetlo, s maximom vo vlnovej dĺžke 460 – 480 nm, účinne synchronizuje biologické hodiny a zvyšuje koncentrovanosť a pozornosť; teplé svetlo (červené, oranžové) má skôr relaxačné účinky a biologické hodiny ovplyvňuje minimálne. Dôležitá je, samozrejme, aj strava a najmä časovanie jej príjmu. Osobne si myslím, že kľúčovým riešením bude vypracovať spoľahlivé testy, ktoré odhalia vhodnosť kandidáta na prácu na zmeny. V súčasnosti sa robia rôzne psychotesty, tieto bude potrebné doplniť o komplexné molekulárne vyšetrenia, a keďže jedným z dominantných problémov je narušenie cirkadiánnych rytmov, súčasťou by malo byť aj hodnotenie cirkadiánneho systému, jeho flexibility či rigidity.

Svetelná kontaminácia prostredia je však na prvom mieste... Ako nám môže uškodiť?

Rytmus svetlo/tma je najsilnejším signálom pre synchronizáciu biologických rytmov a ich zosúladenie s podmienkami vonkajšieho prostredia. Svetelná kontaminácia, čiže nadbytočné, zbytočné svietenie v noci, môže narušiť naše biologické hodiny a mať negatívne dôsledky na naše zdravie a môže sa podieľať na vzostupe výskytu civilizačných ochorení, akými je napr. diabetes a rakovina. Svetelná kontaminácia je relatívne nový fenomén, ktorý na Zemi neexistoval po celé milióny rokov a objavil sa len v ostatných päťdesiatich rokoch po zavedení svietidiel s vysokou intenzitou



osvetlenia. Súčasnú zavádzanie LED svietidiel aktuálne zvyšuje túto kontamináciu, ktorá sa bude veľmi pravdepodobne ďalej zvyšovať, a preto je nutné poznať jej potenciálne negatívne následky na zdravie a prírodu.

Priveľa svetla okolo nás spočiatku prekážalo najmä astronómom. Veľké mestá, ale v poslednom čase aj dediny, nežijú ani romantike, lebo skutočne, hviezdy na oblohe z nich len ťažko vidno. Ale neosvetlené ulice priam volajú po kriminalite, nie?

Nie, toto je jeden z „bludov“, ktoré sú zakorenené, ale detailné výskumy, predovšetkým vo Veľkej Británii, ukázali, že neexistuje žiadny vzťah medzi intenzitou osvetlenia ulíc a výškou kriminali-

ty. Na druhej strane je isté, že ľudia majú strach z tmy a osvetlená ulica vyvoláva oveľa lepšie pocity ako tmavá. Svetlo bolo a stále zostáva symbolom blahobytu, že si môžeme dovoliť svietiť. To je aj jedným z dôvodov, prečo mestá a obce zbytočne intenzívne svietia.

Ako by teda mohli ľudia predchádzať svetelnej kontaminácii? Tu už ani nejde o jednotlivcov, ako o spoločnosť...

Existuje veľa jednoduchých pravidiel, ktoré zodpovední nepoznajú alebo nechcú poznať. Základným pravidlom je svietiť len tam a s takou intenzitou, aká je potrebná. To znamená svietiť kolmo dole na ulice a nie pod ostrým uhlom, čím svietime ľuďom do okien. Ďalším pravidlom by malo byť, že intenzita osvetlenia by sa mala znižovať, keď sa znižuje aktivita ľudí vonku, napríklad po polnoci alebo na dedinách aj skôr. Pred pár rokmi to ešte nebolo možné, teraz zavedenie LED svietidiel umožňuje programovanie nielen času svietenia, ale aj intenzity. Posledným pravidlom, ktoré by som spomenul, je farba osvetlenia, odborne korelovaná farba chromatickosti, ktorá sa udáva v Kelvinoch (K) a zo zákona musí byť uvedená na každom zdroji svetla. Vo všeobecnosti studené svetlo, približne vyššie ako 5000 K, povzbudzuje aktivitu a pozornosť, teda je vhodné do operačných sál a na pracoviská, kde je potrebná vysoká koncentrovanosť. Nepatrí však do osvetlenia vonkajších priestorov a ulíc. Tu je vhodné teplejšie svetlo (maximálne 2800 Kelvinov). Lepšie ho znášajú živočíchy v prostredí a menej narúša aj cirkadiálne rytmy. Menej zreteľne v ňom vidíme, ťažšie sa napríklad pri ňom číta, ale kto už číta na ulici! Častý argument, že studené svetlo efektívnejšie premieňa elektrickú energiu na svetlo síce platí, ale predstavuje to len niekoľko percent, z hľadiska

celkových nákladov a v porovnaní s možnými negatívnymi dôsledkami je zanedbateľný. Viac detailov o svetelnej kontaminácii môžu záujemci nájsť na webovej stránke našej katedry (<https://fns.uniba.sk/kzf/>), kde si môžu aj pozrieť, ako to vyzerá so svetelnou kontamináciou v ich meste, ba dokonca aj na ich ulici.

Nemáte pocit, že posledných pár desaťročí nám ten náš „moderný spôsob života“ začína príroda zratúvať a vracáť to, čo sme na nej napáchali?

Žiaľ, je to tak. Ľudia po začatí priemyselnej revolúcie si mysleli, že dokážu prírodu regulovať na základe poznatkov, ktoré ľudstvo už má. Treba si ale uvedomiť, že naše poznatky sú veľmi povrchné a obmedzené. Keď si predstavíme, ako sa veda rýchlo vyvíja a podstate sa len zvyšuje počet nezodpovedaných otázok, je naviac si myslieť, že na základe toho, čo vieme, dokážeme efektívne regulovať obrovsky komplikované prírodné procesy. Áno, možno na niektorom mieste dokážeme niečo zmeniť, ale nedokážeme predvídať, ako sa nám to vráti (vypomstí) na mieste inom. A neplatí to len v obrovskom vonkajšom svete, ale aj v našom tele, ktoré tiež predstavuje superkomplexný a superkomplikovaný systém, ktorého tajomstvá len začíname chápať. Samozrejme, nehovorím, že sa máme len pasívne prispôsobovať, vzhľadom na počty ľudí a trendy nárastu ľudskej populácie to ani nie je možné. Na druhej strane, maximálna opatrnosť pri týchto zásahoch a poznávanie vnútorných pravidiel a regulácií tohto sveta a nášho tela je ultimatívnu podmienkou pre jeho ovplyvňovanie, napríklad aj formou liekov. Ved' oveľa efektívnejšia ako liečba je prevencia! A to platí nielen v medicíne.