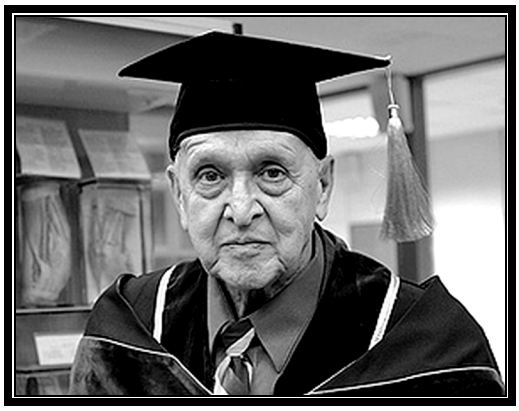
IN MEMORIAM

УДК 612.017:001.38

Памяти Франца Халберга



Основоположник новой науки биоритмологии профессор Франц Халберг 9 июня 2013 г. ушел из жизни на 94-м году. Эта тяжелая утрата явилась, несмотря на преклонный возраст ученого, без преувеличения потрясением для мировой научной общественности.

Обладатель незаурядного аналитического ума, большого творческого потенциала, широкого круга интересов в области медицины, биологии, математики, Франц Халберг был необыкновенно доброжелательным и чутким ко всему новому в разных научных сферах Великим Человеком с большой буквы. День и ночь проводя за исследованиями в своём Центре хронобиологии в структуре Университета Миннесоты – до конца своих дней Халберг оставался настоящим трудоголиком, работал с 06.00до 24.00, а часто и дольше, с большим упорством и увлечением, – он находил время для чтения лекций в самом Университете, вовлекая в орбиту своих необъятных по масштабам интересов молодых учёных, студентов, аспирантов. В его лаборатории всегда было много молодёжи не только из США, но и из многих стран мира. Ф. Халберг являлся почётным членом многих академий и университетов мира, автором более 2000 публикаций.

Верхнее фото: Ректор Российского университета дружбы народов В.М. Филиппов вручает Диплом Почетного доктора Ф. Халбергу (Москва, 2011, с сайта http://www.chronobiology.ru/fotogallereya/f_halberg2/). Нижнее фото: Ф. Халберг за работой, 2013 (одна из последних фотографий ученого, с сайта http://www.voanews.com/content/blood-pressure-patterns-could-offer-critical-health-clues/1563748.html

Окончив два университета – в Румынии и в США (Бостоне), куда он переехал, спасаясь от фашистского режима в Европе, – Франц Халберг получил звание доктора медицины и философии. Начал он свою деятельность в качестве врача-эндокринолога, упорно занимаясь функциональным состоянием желёз внутренней секреции, особенно надпочечников. Пытливый учёный, Халберг изучал суточную динамику числа эозинофилов[1] в крови, постепенно расширяя рамки этой проблемы до временной организации клеточных, тканевых, органных структур. Благодаря кропотливым исследованиям динамики морфологических, функциональных свойств от органелл до целостного организма, Халберг пришёл к выводу о ритмической структуре всего живого во временном аспекте. Так им были открыты суточные (околосуточнык, циркадианные) ритмы, а также ритмы с различным периодом: ультрадианные, инфрадианные, месячные, лунные и др.[2]. Ритмическая структура многих процессов позволяла противостоять различным неблагоприятным условиям внешней среды.

Халберг ввёл в практическую медицину мониторирование различных физиологических показателей, прежде всего артериального давления и числа сердечных сокращений. Огромный массив информации нуждался в корректной математической обработке, и Халберг первым из биоритмологов вводит аппарат косинор-анализа[3], что позволяло получать важнейшие данные о ритмах: среднюю величину (мезор),

[1] Эозинофилы (эозинофильные гранулоциты или, сегментоядерные эозинофилы, эозинофильные лейкоциты) – подвид гранулоцитарных лейкоцитов крови. Названы по интенсивной окраске кислым красителем эозином и отсутствию окрашивания основными красителями, что отличает их от базофилов (окрашиваются только основными красителями) и от нейтрофилов (поглощают оба типа красителей).

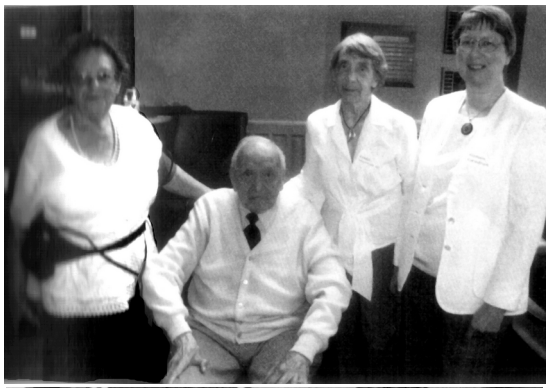
[2] Halberg F. “Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine.” *Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals.* Ed. R.B. Withrow. Washington, A.A.A.S., 1959, pp. 803–878.

[3] Косинор-анализ – метод обработки коротких временных, основанный на приближении временного ряда косинусоидой.

амплитуду ритма, акрофазу (время наибольшего значения параметра во временной волне ритма)[1].

Все эти разработки Ф. Халберг внедрял на учебных, лекционных, индивидуальных занятиях для молодых учёных, аспирантов, ординаторов, врачей. Под его влиянием стали развиваться новые направления хронобиологии: хронофармакология, хроночувствительность, хроноонкология и хронотерапия.

В основе последней лежит принцип лечения в нужное время – имеется в виду наибольшая чувствительность рецепторов к изучаемому препарату, данные фармакокинетики и упреждающее действие лекарства до наступления неблагоприятного периода (например, до подъёма артериального давления; до ишемии миокарда по данным ЭКГ-мониторирования; до развития бронхоспазма). Большое значение имеет использование принципа хронотерапии при гемокоагуляционном синдроме, при онкологических заболеваниях. Такая практика позволяет уменьшить дозу препарата в 2–3 раза и, следовательно, снизить нежелательные побочные аффекты. Например, при артериальной гипертонии вместо традиционного лечения по одной таблетке 3 раза в день назначать одну таблетку в день, но в преддверии начала подъёма артериального давления. Тот же принцип оказался полезным при использовании – при соответствующих патологических процессах – антиангинальных и бета-адреноблокирующих препаратов, антиагрегантов, бронхолитиков.



Верхнее фото: в лаборатории Ф. Халберга (слева – Р.М. Заславская); нижнее фото: Ф. Халберг в гостях у Р.М. Заславской в Москве (1993). Фото из архива Р.М. Заславской

Научные интересы Халберга распространялись на область космических воздействий на организм человека[2] – со щедростью большого учёного Ф. Халберг и сам заинтересованно относился к новым хрономедицинским идеям, и поощрял таких новаторов.

Так, Ф. Халбергом была впервые установлена возможность хронотерапии при онкологических заболеваниях путём изучения суточной динамики онкомаркёров опухоли[3]. В этой ситуации полихимиотерапия назначалась при подъёме уровня онкомаркёров в биологических субстратах (моче, слюне и др.). Еще в конце XX в. Халберга очень заинтересовали работы по хроноонкологии санкт-петербургского онколога доктора медицинских наук Михаила Аркадьевича Бланка, который обнаружил следующую закономерность: митозы в клетках костного мозга особенно активны утром, а митозы опухолевых клеток – вечером[4]. Отсюда со всей очевидностью следовал вывод о возможности щадящей хронотерапии больных с опухолевыми образованиями: если вводить химиопрепарат вечером, то он будет особенно эффективен в отношении опухоли и не будет грубо нарушать митотическую активность костного мозга.

Моя первая встреча с Ф. Халбергом произошла во время визита членов Проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» в г. Гаале (ГДР), где проходила I Международная конференция по хронобиологии. Тогда я

---

[1] См., напр.: Halberg F., Watanabe H. eds. “Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine.” *20th Int. Cong. Neurovegetative Research. Tokyo, Sept. 10-14, 1990.* Tokyo: Medical Review; 1992, 297 p.

[2] Otsuka K., Cornélissen G., Halberg F. eds. *Chronocardiology and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos.* Tokyo: Life Science Publishing, 1993, 147 p.; Cornélissen G., Zaslavskaya R.M., Kumagai Y., Romanov Y., Halberg F. "Chronopharmacologic Issues in Space." *J. Clin. Pharmacol*. 34 (1994): 543-551; Halberg F., Cornélissen G., Sothern R. B., Faraone P., Breus T., Starbuck S., Watanabe Y., Otsuka K., Engebretson M., Burioka N., Katinas G. S., Delyukov A., Gorgo Y., Winget C., Holley D., Delmore P., Schwartzkopff O. "Solar Modulations of Physiology, Pathology and Even Morphology, and a Broader Chronoastrobiology." *NATO Advanced Study Institute on Space Storms and Space Weather Hazards.* Ed. A. Anastasiadis. Crete, 2000, pp. 24–25; Breus T.K., Pimenov R.Yu, Cornelissen G., Halberg F., Syutkina E.V., Baevsky R.M.,.Petrov V.M,.Orth-Gomer K,.Akerstedt T, Otsuka K,,Watanabe Y., Chibisov S.M. "The Biological Effects of Solar Activity." *Biomed. Pharmacother.* 56 (2002): 237–283; Halberg F, Cornélissen G, Katinas GS, Watanabe Y, Siegelová J. "Cosmic Inheritance Rules: Implications for Health Care and Science." *Scr Med* (Brno) 83.1 (2010): 5–15.

[3] См.: Halberg F. "The Montalbetti Lecture: When to Treat: Tumor Marker Chronomes, Putative Tools for Treatment Timing by Efficacy. XV Congreso Nacional de Quimica Clinica, Queretaro, Mexico, May 1–5, 1992." *Bioquimia* 17 (1992): 36–42.

[4] См., напр.: Бланк М.А., Нейштадт Э.Л., Кочнев В.А., Яковлев Г.Я., Филов В.А. Суточный ритм деления клеток костного мозга у больных злокачественными новообразованиями // Вопросы онкологии. 1976. Т. 22, № 6. С. 28–30; Бланк М.А, Гущин В.А.. Денисова Г.Н., Клестова О.В., Лубоцкая Л.С., Маркочев А.Б., Нейштадт Э.Л., Огородникова Г.Н. Суточный ритм митотической активности в костном мозгу крыс с лимфосаркомой Плисса // Экспериментальная онкология. 1992. Т. 14. № 2. С. 80; Бланк М.А, Гущин В.А., Клестова О.В., Корытова Л.И., Лубоцкая Л.С., Токалов С.В., Ягунов А.С. О механизме формирования суточного ритма пролиферации костного мозга // Вопросы онкологии. 1991. Т. 3. № 8. С. 941–948; Blank M.A, Cornélissen G., Neishtadt E.L, Kochrev V.A, Yakovlev G.Ya, Haus E., Halberg E., Halberg F. "Circadiancircaseptancircannual Mitotic Aspects of the Bone Marrow Chronome of Patients with Malignancy." *Proc. Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine, Tokyo, Sept. 13, 1990.* Eds. F.Halberg, H.Watanabe. Tokyo: Medical Review; 1992, pp. 245–262; Halberg E., Cornélissen G., Haus E., Nicolau G., Fujii S., Blank M., Halberg F. "Triangulation by Marker Chronomes of Kidney, Heart, and Bone Marrow for Cancer Chronochemotherapy." *Anticancer Research* 12.6a (1992): 1800–1801; Cornélissen G., Berezkin M.V., Syutkina E.V., Blank M.A., Blank O.A., Chibisov S.M., Halberg F. "Cancer Chronomics. Origins of Timing Cancer Treatment." *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology* 6 (2006): 63–72.

впервые выступала с материалом своих сотрудников по проблеме хронотерапии в клинике. Потом Халберг станет называть меня «королевой хронокардиологии», тем самым признавая мой труд по развитию хронотерапии, хронофармакологии и изучению хроночувствительности у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Самого же Халберга в Университете Миннесоты называли Отцом Времени – и Господином Времени навсегда останется отец хронобиологии Франц Халберг для своих российских коллег.

Заславская Рина Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор, городская клиническая больница № 60 (Москва), e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Бланк М.А, Гущин В.А.. Денисова Г.Н., Клестова О.В., Лубоцкая Л.С., Маркочев А.Б., Нейштадт Э.Л., Огороднико-ва Г.Н. Суточный ритм митотической активности в костном мозгу крыс с лимфосаркомой Плисса // Экспериментальная онкология. 1992. Т. 14. № 2. С. 80.
2. Бланк М.А, Гущин В.А., Клестова О.В., Корытова Л.И., Лубоцкая Л.С., Токалов С.В., Ягунов А.С. О механизме формирования суточного ритма пролиферации костного мозга // Вопросы онкологии. 1991. Т. 37. № 8. С. 941–948.
3. Бланк М.А., Нейштадт Э.Л., Кочнев В.А., Яковлев Г.Я., Филов В.А. Суточный ритм деления клеток костного мозга у больных злокачественными новообразованиями // Вопросы онкологии. 1976. Т. 22, № 6. С. 28–30.
4. Заславская Р.М., Халберг Ф., Ахметов К. Хронотерапия артериальной гипертонии. М.: Научно-издательское объединение «Квартет», 1996. 256 с.
5. Blank M.A, Cornélissen G., Neishtadt E.L, Kochrev V.A, Yakovlev G.Ya, Haus E., Halberg E., Halberg F. "Circadiancircaseptan-circannual Mitotic Aspects of the Bone Marrow Chronome of Patients with Malignancy." *Proc. Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine, Tokyo, Sept. 13, 1990.* Eds. F. Halberg, H. Watanabe. Tokyo: Medical Review; 1992, pp. 245–262
6. Breus T.K., Pimenov R.Yu, Cornelissen G., Halberg F., Syutkina E.V., Baevsky R.M., Petrov V.M,, Orth-Gomer K., Akerstedt T., Otsuka K,, Watanabe Y., Chibisov S.M. "The Biological Effects of Solar Activity." *Biomed. Pharmacother.* 56 (2002): 237–283;
7. Cornélissen G., Berezkin M.V., Syutkina E.V., Blank M.A., Blank O.A., Chibisov S.M., Halberg F. "Cancer Chronomics. Origins of Timing Cancer Treatment." *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology* 6 (2006): 63–72.
8. Cornélissen G., Tamura K., Tarquini B., Germanò G., Fersini C., Rostagno C., Zaslavskaya R.M., Carandente O., Carandente F., Halberg F. "Differences in Some Circadian Patterns of Cardiac Arrhythmia, Myocardial Infarctions and Other Adverse Vascular Events." *Chronobiologia*.; 21.1-2 (Jan.-Jun. 1994): 79–88.
9. Cornélissen G., Zaslavskaya R.M., Kumagai Y., Romanov Y., Halberg F. "Chronopharmacologic Issues in Space." *J. Clin. Pharmacol*. 34 (1994): 543–551.
10. Halberg E., Cornélissen G., Haus E., Nicolau G., Fujii S., Blank M., Halberg F. "Triangulation by Marker Chronomes of Kidney, Heart, and Bone Marrow for Cancer Chronochemotherapy." *Anticancer Research* 12.6a (1992): 1800–1801
11. Halberg F., Cornélissen G., Halberg E., Halberg I., Delmore P., Shinoda M., Bakken E. "Chronobiology of Human Blood Pressure." *Medtronic Continuing Medical Education Seminars*. Minneapolis: Medtronic Inc., 1988. 4th ed., 242 p.
12. Halberg F., Halberg E., Carandente F., Cornйlissen G., Marz W., Halberg J., Drayer J., Weber M., Schaffer E., Scarpelli P., Tarquini B., Cagnoni M., Tuna N. "Dynamic Indices from Blood Pressure Monitoring for Prevention, Diagnosis and Therapy." *ISAM Proc Int Symp Ambulatory Monitoring. (Padua, March 29–30, 1985).* Padua: CLEUP Editore; 1986, pp. 205–219.
13. Halberg F, Watanabe H. eds. "Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine." *20th Int. Cong. Neurovegetative Research. Tokyo, Sept. 10-14, 1990.* Tokyo: Medical Review, 1992, 297 p.
14. Halberg F. "Physiologic 24-hour Periodicity in Human Beings and Mice, the Lighting Regimen and Daily Routine." *Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals.* Ed. R.B. Withrow. Washington: A.A.A.S, 1959, pp. 803–878.
15. Halberg F. "The Montalbetti Lecture: When to Treat: Tumor Marker Chronomes, Putative Tools for Treatment Timing by Efficacy: XV Congreso Nacional de Quimica Clinica, Queretaro, Mexico, May 1–5, 1992." *Bioquimia* 17 (1992): 36–42.
16. Halberg F. "Chronobiology." *Annual Review Physiology* 31 (1969): 675–725.
17. Halberg F., Cornélissen G., Katinas G.S., Watanabe Y., Siegelová J. "Cosmic Inheritance Rules: Implications for Health Care and Science." *Scr Med* (Brno) 83.1 (2010): 5–15.
18. Halberg F., Cornélissen G., Sothern R. B., Faraone P., Breus T., Starbuck S., Watanabe Y., Otsuka K., Engebretson M., Burioka N., Katinas G. S., Delyukov A., Gorgo Y., Winget C., Holley D., Delmore P., Schwartzkopff O. "Solar Modulations of Physiology, Pathology and Even Morphology, and a Broader Chronoastrobiology." *NATO Advanced Study Institute on Space Storms and Space Weather Hazards*. Ed. A. Anastasiadis. Crete, 2000, pp. 24–25.
19. Halberg F., Freytag J. "Zur chronobiologischen Erfassung von BlutDruck und Herzfrequenz in der klinischen Praxis Ein Beitrag zur Chronodiagnostik." *Wiss. Z. d. Humboldt-Universitaet zu Berlin, R. Med* 38 (1989): 522–526,.
20. Otsuka K., Cornélissen G., Halberg F. eds. *Chronocardiology and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos.* Tokyo: Life Science Publishing; 1993, 147 p.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:
Заславская, Р. М. Памяти Франца Халберга / Р.М. Заславская // Пространство и Время. — 2013. — № 4(14). — С. 26—28.