

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.12](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.12)

А. О. Остапенко, Ю. О. Клицунова, О. С. Кульбачук

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

A. O. Ostapenko, Yu. O. Klitsunova, O. S. Kulbachuk

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ХРОНОСТРУКТУРА ТА ЦИРКАДНІ РИТМИ ПАРАМЕТРІВ ЗГОРТУЮЧОЇ СИСТЕМИ І НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Chronostructure and circadian rhythms of the parameters of the coagulation system and neurohumoral regulatory systems determining diurnal profile of blood pressure

Реферат

Ця оглядова стаття присвячена дослідженню добових ритмів параметрів системи гемостазу і гуморальних вазоактивних факторів, що визначають добовий профіль артеріального тиску. Публікації вказують на наявність циркадних ритмів активності вегетативної нервової системи, системи ренін-ангіотензин-альдостерон у здорової людини. Максимальна активність плазмових катехоламінів спостерігається в денний час, мінімальна – вночі. Активність реніну плазми і концентрація альдостерону поступово знижуються протягом дня, досягає мінімального значення о 4 годині дня з подальшим збільшенням протягом ночі з піком о 8 годині ранку. Добовий хід ангіотензин-конвертуючого ферменту характеризується монофазною кривою з максимальною активністю у вечірній час і мінімумом вночі. Були фізіологічні особливості хронобіологічних характеристик гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Всі показники прогресуючої коагуляції і антикоагулянтної системи крові показали виражений експресивний зсув гіперкоагуляції у пацієнтів ввечері і вночі. Коливання рівнів інсуліну і глюкози протягом 24 годин також схильні до добового ритму, тобто максимальна концентрація спостерігається вдень, мінімальна – вночі.

Abstract

The article is devoted to circadian rhythms of parameters of the hemostatic systems and humoral vasoactive factors determining diurnal profile of blood pressure. Researches indicate the presence of circadian rhythms of activity of autonomic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy human. Plasma catecholamines maximal activity is observed during the daytime, minimal one at night. Plasma renin activity and aldosterone concentration gradually decreases during the day, reaching its minimum at 4 p. m., followed by increase overnight to a peak at 8 a. m. Angiotensin-converting enzyme diurnal pattern is characterized by monophasic curve with maximal activity in the evening and minimum at night. Physiological features of hemostasis chronobiological characteristics in patients with coronary heart disease are present. All indexes of progressing coagulation and anticoagulation blood system has shown pronounced expressive shift of hypercoagulations in patients in the evening and at night. Fluctuations of insulin and glucose levels during 24 hours are also subject to circadian rhythm, i.e. maximal concentration is observed during the daytime, minimal one at night. Such diurnal rhythms are characteristic for patients without complicated arterial hypertension.

Такі добові ритми характерні для пацієнтів без ускладненої артеріальної гіпертензії. Але порушення циркадних ритмів гуморальних факторів можуть ще більше порушувати циркадний профіль кров'яного тиску. Показано, що хроноterapia сприяє подальшому розвитку принципу індивідуального підходу до лікування пацієнтів.

Ключові слова: хрономедицина, циркадний біоритм, кров'яний тиск, ішемічна хвороба серця, процес гемокоагуляції, мелатонін, глюкоза, катехоламіни.

However, circadian rhythms disturbances of humoral factors may further violate the circadian profile of blood pressure. It is pointed out that chronotherapy promote further development of the principle of individual treating approach.

Keywords: chronomedicine, circadian biorhythms, blood pressure, coronary heart disease, hemocoagulation process, melatonin, glucose, catecholamines.

ВСТУП

Почасова організація фізіологічних процесів є фундаментальною закономірністю життєдіяльності організмів, їй притаманні всі рівні організації живої речовини – від молекул до системних структур. Формування біологічної часової системи відбувається за певною генетичною програмою і корелює з онтогенезом.

Фундаментальною властивістю всіх живих систем є біологічна ритмічність, яка забезпечує адаптацію організму до зовнішнього середовища. Під впливом постійно повторюваних впливів факторів зовнішнього середовища, що утворюють екзогенні ритми, в процесі еволюції в живих системах виникли структурні і функціональні організації, які здійснюють ендогенні ритми.

Фактори, які впливають на ритмічність процесів, що відбуваються в живому організмі, називаються синхронізаторами. Вони визначаються як періодичні екзогенні сигнали, що використовуються організмом для калібрування періоду внутрішнього біологічного годинника. Найважливішими синхронізаторами є зміна світла і температури, тривалість денного фотоперіоду [1].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Описати добові ритми параметрів системи гемостазу і гуморальних вазоактивних факторів, що визначають добовий профіль артеріального тиску.

ОБГОВОРЕННЯ

Вивченням біоритмів живих систем, їх взаємозв'язку з ритмами, які існують в природі, займається відносно недавня наука – хронобіологія, невід'ємною частиною якої є хрономедицина. Останній, за допомогою використання хронобіологічних параметрів, в основному вирішує проблеми, пов'язані з поліпшенням діагностики, профілактики та лікування патологічних станів у людини. В даний час в організмі людини виявлено понад 500 біоритмів на різних структурних рівнях: клітинному, тканинному, органному, організмальному [8]. Біоритми характеризуються

широким діапазоном періодів – від мілісекунди до декількох років. У зв'язку з цим виділяють низько-, середньо- і високочастотні біоритми [9].

Провідне місце серед біоритмів займає циркадний (лат. *circa* – про, *dies* – добу) – добовий ритм з періодом близько 24 годин [10]. Біоритм з періодом, близьким до 24 годин, називається циркадним (пери-добовим) [5]. Цей термін був запропонований американським вченим F. Halberg (1969) після того, як було встановлено, що у людини, ізольованого від зовнішнього світу, перш за все від природного світла, і живе у вільному режимі, тривалість циклу сон-неспанья, регульованого тільки самопочуттям (бажанням спати або не спати), становить в середньому 25 годин, тобто дуже близький до добового періоду. Більшість фізіологічних і біохімічних процесів в організмі людини природним чином змінюються протягом доби. Біологічне значення природних добових коливань фізіологічних функцій полягає в забезпеченні високої активності, витривалості і працездатності людини вдень і, відповідно, відпочинку і відновлення вночі [17].

Вивчення періодичності фізіологічних і патофізіологічних процесів має важливе значення як для теоретичної, так і для практичної медицини. Результати багатьох досліджень показують, що існує зв'язок між захворюваністю, частотою загострення захворювань і біоритмами [1, 20].

Ритми зміни функцій організму визначаються інтенсивністю процесів саморегуляції функціональних систем, які своєю діяльністю забезпечують стабільність різних показників внутрішнього середовища і адаптацію. Кожна функціональна система має свій ритм, тісно пов'язаний з ритмами діяльності інших взаємопов'язаних з нею систем, що проявляється, перш за все, в кореляційних відносинах цих ритмів [5]. Тому вивчення організації фізіологічних функцій в часі є одним з важливих підходів до вивчення основних закономірностей життєдіяльності людського організму.

Як відомо, багато патологічних процесів супроводжуються змінами тимчасової організації фізіологічних функцій, а порушення координації ендогенних ритмів фізіологічних функцій є однією з причин розвитку патологій.

Циркадний ритм притаманний всім показникам функціонування серцево-судинної системи – частоті серцевих скорочень, будові серцевого ритму, об'ємної швидкості кровотоку, артеріального тиску (АТ). Протягом доби змінюється не тільки активність окремих ланок кровоносної системи, але і їх реакційна здатність, чутливість до різних впливів – фізичних навантажень, вазоактивних речовин [2].

Провідну роль в координації циклічних процесів в організмі відіграють циркадні коливання функціональної активності нервової системи. Добові коливання тону вегетативної нервової системи (ВНС) тісно пов'язані зі світло-темним циклом і, відповідно, сном-неспанням. Тон симпатичної частини ВНС переважає в період денної активності, парасимпатичної – під час нічного сну. ВНС і взагалі моноамінергічна (дофамін, норадреналін, гістамін, серотонін) системи відповідають за інтеграцію механізмів біологічної тимчасової організації. Біоритм цих систем формується під впливом комплексу взаємодій з провідними ритмоводіями в організмі – епіфізом, в якому виробляється мелатонін, і іншими структурами центральної нервової системи (ЦНС), яка є основним генератором ендogenous циркадних ритмів. Саморегулюючий період коливань діяльності центральної нервової системи становить приблизно 24 години. Виділяють 3 ключові компоненти формування тимчасової біологічної структури [2]:

- ендogenous, генетично обумовлені коливання фізіологічних процесів;
- фоторецепторні клітини, через які внутрішні коливання синхронізуються зі світло-темним циклом;
- нейроендокринні і нервові ефектори, найважливішими з яких є клітини епіфіза пінеалоцитів і синтезований ними мелатонін.

Синтез мелатоніну з подальшим негайним викидом в кров відбувається тільки в темний час доби, максимум – в другій половині ночі, його циркуляція є важливим нейроендокринним маркером початку, кінця і тривалості темного періоду для біологічної організації хребетних. Циркадний ритм синтезу мелатоніну регулюється передачею нервового імпульсу від фоторецепторних клітин сітківки через ретино-гіпоталамічний тракт в центральну нервову систему за безпосередньої участі моноамінів [13].

Координація численних ритмічних процесів в організмі здійснюється також за рахунок циклічної активності гіпоталамо-гіпофізарної ланки ендокринної системи. Гіпоталамус за допомогою рилізінг-гормонів регулює тропні функції аденогіпофіза. Відповідно до циркадних ритмів центрального гіпоталамо-гіпофізарного зв'язку змінюється секреторна діяльність периферичних залоз внутрішньої секреції [5]. Добові коливання також відчуває реактивність ендокринної

системи. Протягом доби змінюється співвідношення вільних і пов'язаних форм гормонів, їх обмін речовин і чутливість гормональних рецепторів [1].

Циркадний ритм артеріального тиску. Коливання артеріального тиску протягом доби схильні до чіткого циркадного ритму. Крива добового профілю артеріального тиску в денний час утворює плато з двома піками – від 9 до 11 і від 18 до 19 годин. Після 19 годин артеріальний тиск починає знижуватися і досягає мінімуму 2–4 годин. Потім виражене підвищення артеріального тиску спостерігається в ранні ранкові години: приблизно в період від 4 до 10 години артеріальний тиск підвищується від мінімальних нічних значень до денного [28]. Отже, регулярні і стабільні коливання артеріального тиску протягом доби як у здорових осіб, так і у більшості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) мають двофазний ритм, який характеризується нічним зниженням артеріального тиску на 10–20% в порівнянні з середньодобовим рівнем. Вираженість двофазного ритму оцінюється ступенем зниження артеріального тиску в нічний час у відсотках – добовому показнику. Залежно від значення добового показника виділяють чотири типи циркадного ритму артеріального тиску у хворих на гіпертонію. Добовий ритм у більшості пацієнтів з есенціальною гіпертензією (ЕГ) характеризується ковшкоподібним поглибленням кривої артеріального тиску в нічний час доби (добовий показник варіюється в межах 10–20%), в англomовній літературі пацієнтів з таким профілем артеріального тиску відносять до «ведмедича» (dip – занурення). Таке ж зниження артеріального тиску в нічний час, в порівнянні з денним, характерно для здорових особин.

Пацієнти з недостатнім зниженням артеріального тиску в нічний час (добовий показник менше 10%) позначаються як «неведмедича». Такий добовий профіль артеріального тиску характерний для пацієнтів з важкою формою гіпертонічної хвороби, її злоякісним перебігом, деякими видами вторинної гіпертензії (реноваскулярна гіпертензія, первинний альдостеронізм, синдром Кушинга, феохромоцитома) [16, 17]. Вираженість двофазного ритму залежить від віку і раси: у літніх людей і афроамериканців часто відсутнє нічне зниження артеріального тиску [24].

Пацієнтам з надмірним зниженням артеріального тиску в нічний час (добовий показник перевищує 20%) позначають «переморозити». У таких хворих набагато частіше спостерігаються гіпоперфузійні ішемічні ускладнення, особливо при супутніх атеросклеротичних ураженнях судин серця і головного мозку [21]. Хворі на нічну гіпертензію відносяться до групи нічних пікерів, їх артеріальний тиск вночі перевищує такий в денний час, тому добовий показник негативний.

Коливання артеріального тиску вночі залежать від фази сну. У першій половині ночі переважає глибокий сон, в цей період артеріальний тиск знижується до мінімуму. У другій половині ночі переважає неглибокий сон, який пов'язаний з короткими епізодами підвищення артеріального тиску у відповідь на зовнішні подразники. У дослідженні з використанням внутрішньоартеріального моніторингу у осіб з нормальним артеріальним тиском було встановлено, що ранкове підвищення артеріального тиску відбувається до пробудження [21]. Ранковий пік артеріального тиску обумовлений циркадними ритмами симпатoadреналової системи і нейрогуморальними вазоактивними речовинами. Вранці активність α -адренорецепторів підвищується, значно підвищується концентрація катехоламінів, активність реніну і рівень кортизолу в плазмі крові [22, 30].

Катехоламіни. Перші дослідження, присвячені вивченню циркадного ритму катехоламінів, були опубліковані в середині 70-х років ХХ століття. Більшість авторів, які вивчали добовий ритм виведення адреналіну і норадреналіну з сечею, описують його як синусоїду з максимумом в денний час і мінімумом вночі. Було відмічено, що акрофаза виведення катехоламінів з сечею настає в 12–18 годин, їх секреція від 4 до 6 годин мінімальна. Один з перших циркадних ритмів адреналіну і норадреналіну в крові був вивчений Г. Г. Гарліардіно (1984), для визначення концентрації катехоламінів в крові був використаний флюориметричний метод. Встановлено наявність циркадного ритму як адреналіну, так і норадреналіну. Біоритм норадреналіну характеризувався відносно низькою амплітудою коливань. Було виявлено два піки секреції норадреналіну – з 8 до 14 години і з 18 по 22 години, що відповідало акрофазам артеріального тиску. Секреція адреналіну під час неспання також була двофазною з максимумами опівдні і між 20 і 23 годинами. Вночі вміст катехоламінів в крові був мінімальним. У дослідженнях з використанням більш точної радіоензимної методики вивчення катехоламінів була підтверджена добова періодичність коливань рівня адреналіну і норадреналіну в плазмі. Ряд авторів показали, що циркадні ритми плазмової концентрації як адреналіну, так і норадреналіну були двофазними, акрофаза виявлялася при 11 годині і між 18 і 21 годинами; з 22 до 6 години секреція катехоламінів була найменшою. Garliardino G. і співавтори відзначили найвищі рівні катехоламінів в період щоденної активності (від 8 до 20 годин). Секреція норадреналіну була мінімальною о 01,30–02,50, адреналіну – о 02,45–03,55. При цьому була встановлена чітка кореляція між ритмами цих нейрогормонів ($r = 0,49$; $P < 0,001$) [8].

Karjio K. та співавтори встановили існування циркадних ритмів адреналіну і норадреналіну

в крові і сечі, а акрофази рівня цих нейрогормонів в обох біологічних середовищах збіглися. Доведено провідну роль вищих центрів головного мозку в регуляції і формуванні циркадних ритмів, зокрема ритму симпатoadреналової системи [19]. У більшості пацієнтів, у яких внаслідок травми або запального процесу розпалася діяльність центральної нервової системи до рівня середнього мозку, не спостерігалася добового ритму виведення адреналіну і норадреналіну. Важливою ланкою регуляції добових коливань вмісту катехоламінів є гормон епіфізу мелатонін, який може пригнічувати активність симпатoadреналової системи, безпосередньо впливаючи на синтез норадреналіну і серотоніну в гіпоталамусі [2, 22]. Процеси кон'югації катехоламіну також схильні до певної добової періодичності. У осіб з нормальним артеріальним тиском циркадний ритм катехоламіну сульфатів протилежний ритму біологічно активних вільних катехоламінів. У першій половині ночі відзначався пік вмісту сульфокон'югатів в плазмі, перед тим як прокинутися на тлі значного підвищення концентрації вільних катехоламінів, рівень їх пов'язаних форм знизився. Так, нічне зниження рівня біологічно активних катехоламінів може бути обумовлено ендogenous системою сульфокон'югації і навпаки, дезактивація цієї системи в більш пізній період сну сприяє значному ранковому підвищенню концентрації циркулюючих активних катехоламінів [22].

Синхронізуючі фактори, такі як сон і неспання, впливають на циркадну динаміку секреції катехоламінів. Ряд авторів відзначав інверсію циркадного ритму секреції норадреналіну зі зміщенням періоду неспання на нічний, а сон – на денні години [14]. При цьому найбільша концентрація гормону спостерігалася з опівночі до 7 години, найнижча – при 10,30 і 15 годинах. Однак Hasting M. N. і співавтори показали, що секреція адреналіну не залежить від циклу сон-неспання і від переходу з лежачого положення в положення стояче, в той час як рівень норадреналіну значно підвищується при пробудженні і зміні положення тіла [15].

Добовий профіль тону симпатичної частини ВНС визначається не тільки циркадною мінливістю секреції катехоламінів, а й ритмічністю кількості рецепторів. Виявлено циркадні коливання кількості α - і β -адренорецепторів, мускаринових і дофамінових рецепторів в мозку щурів. Їх ритми мають ендogenous походження і корелюють, але не так близько, як очікувалося, з концентрацією метаболітів норадреналіну і дофаміну в крові [1].

Існує думка, що з віком циркадний характер секреції катехоламінів не змінюється. Однак у літніх людей (60–82 роки) спостерігалася значне підвищення середньодобової концентрації норадреналіну в крові в порівнянні з такими

у молодих, при цьому адреналін-мезор не змінюється.

Циркадний ритм активності катехоламінів у пацієнтів з неускладненим ЕГ подібний до біоритму у здорових осіб. G. Natali і співавтори встановили, що у хворих на ЕГ екскреція катехоламінів з сечею не відрізнялася від такої в контрольній групі, тільки акрофаза була зміщена на більш пізній час (13,36 і 20,08 відповідно) [22]. На думку Garliardino G., у пацієнтів з ЕГ статистично значущий біоритм концентрації норадреналіну визначався максимум від 6 до 18 годин і мінімум вночі [11]. Встановлено чітку кореляцію вмісту норадреналіну і артеріального тиску протягом доби. Зв'язок між концентрацією норадреналіну і артеріальним тиском як у здорових осіб, так і у пацієнтів з неускладненими ЕГ підтверджується іншими дослідниками за допомогою щоденного амбулаторного моніторингу [27].

Циркадний ритм ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Cugini P. і співавтори (1988) встановили чітку циркадну залежність від активності реніну плазми (АРП), яка поступово знижується в денний час з мінімумом 16 годин і підвищується вночі максимум з 8 годин [7]. Наступні дослідження підтвердили, що максимум вмісту АРП і альдостерону відбувається вночі і в ранкові години [10]. Більшість авторів вважають, що секреція реніну і альдостерону істотно не змінюється в денні та вечірні години. Однак Follenius M. і співавтори виявили, що протягом приблизно 20 годин у здорових людей рівень альдостерону в плазмі найнижчий. Встановлено тісний зв'язок між нічними коливаннями АРП і внутрішньою будовою сну: повільна фаза сну супроводжується підвищенням активності АРП, швидка фаза супроводжується її зниженням [14].

Ендогенний циркадний ритм АРП обумовлений ступенем реакції організму на зовнішні впливи (зміна положення тіла). Домінуючим модулятором циркадного ритму альдостерону є добовий профіль секреції АКТГ, максимальна секреція якого відзначається вночі. У цей час доби АКТГ є потужним стимулятором секреції альдостерону, а в денний час додатковим регулятором є РААС [18]. Циркадні ритми АРП ангіотензину-II і альдостерону також залежать від активності симпатичної частини АНС, яка контролює процеси вивільнення цих гормонів [16].

В кінці 80-х років з'явилися повідомлення про те, що активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) також схильна до змін протягом доби. На думку різних авторів, циркадний ритм активності АПФ представлений монофазною кривою з акрофазою у вечірні години – 16,30, 18,30 і 20,48 і мінімумом в нічний час [24, 28]. Встановлено зворотну залежність між акрофазами АРП і альдостерону, з одного боку, і АСЕ, з іншого. H. Schunkert і співавтори виявили зв'язок між циркадним ритмом АПФ і артеріальним

тиском як у здорових осіб, так і у пацієнтів з ЕГ [25].

Дослідники відзначили вплив віку на циркадний ритм функціональної активності РААС. Unger T. і співавтори повідомляють, що середньодобове значення і амплітуда коливань АРП зменшуються у літніх людей. Кілька робіт присвячено вивченню циркадних ритмів РААС у хворих на ЕГ [31]. При дослідженні добових коливань АРП і вмісту альдостерону в плазмі крові у пацієнтів з ЕГ на різних стадіях захворювання було встановлено, що в міру прогресування ЕГ середньодобовий АРП знижувався, хоча зміст альдостерону істотно не змінювався [21]. У пацієнтів зі стадіями ЕГ III–III стадії секреція АРП-акрофази та альдостерону перейшли на ранні нічні години (відповідно 02,10 – 02,48). Крім того, у пацієнтів з ЕГ, на відміну від здорових осіб, не спостерігалось зниження середньодобового значення і амплітуди коливань АРП з віком.

Ряд авторів відзначають різноспрямованість циркадних ритмів АРП у хворих на ЕГ залежно від його початкового значення [5, 6]. У хворих з спочатку низьким АРП циркадний ритм був збочений, мінімальні показники спостерігалися вранці, максимальні – ввечері; при спочатку високому АРП – одноманітності показників протягом дня. Тільки у пацієнтів з спочатку нормальним АРП коливання показника були близькі до нормального ритму.

Вплив фармакологічних препаратів на добовий ритм РААС недостатньо вивчено. Було встановлено, що при використанні каптоприлу змінюється циркадний ритм АРП, активність АПФ і секреція альдостерону. При введенні пропранололу в дозі 160 мг/добу знижується середньодобовий АРП, зменшується вміст альдостерону і амплітуда добових коливань цих показників [5, 6]. При цьому в більшості спостережень відзначалося зникнення циркадної періодичності коливань АРП і рівня альдостерону як у здорових осіб, так і у хворих на гіпертонію. При зниженні вмісту натрію в раціоні значно збільшувався середньодобовий АРП і амплітуда коливань в ньому і рівень альдостерону.

Система регуляції циркадних циклів зміни показників згортання крові включає механізми регуляції обміну речовин

Питання етіології, патогенезу ішемічної хвороби серця (ІХС) описані багатьма авторами. Встановлено провідну роль атеросклерозу в патогенезі ІХС. Чималу роль в цьому процесі відіграють зміни в системі згортання крові і фібриноліз [1, 3].

Накопичено певний клінічний досвід, що вказує на певну закономірність у розвитку так званих «серцево-судинних катастроф» в певний час доби [32].

При дослідженні гемостазу, як при фізіологічних, так і при патологічних станах, відзначається його виражена добова мінливість. У пацієнтів з різними патологіями (ревматизм,

декомпенсовані вади серця, хронічний пієлонефрит, цукровий діабет, хірургічні захворювання) незалежно від віку визначаються однакові види зміни добового ритму показників гемостазу: підвищення активності системи згортання крові в період з 18 до 6 години (особливо від 22 до 3 годин). У зв'язку з цим дослідження процесу гемокоагуляції в динаміці протягом доби у хворих на ІХС видається дуже актуальним [3].

Це важливо з точки зору виявлення найбільшого ступеня ризику тромбозів в той чи інший час доби і можливості їх своєчасної корекції.

У пацієнтів з ІХС з ЕГ виникають:

1) підвищення процесів згортання крові в полуденний, денний, вечірній і нічний час протромбіну, тромбінового часу, вмісту фібриногену і рівня фібриногену Б;

2) зниження фібринолітичної активності вранці і вдень і її значне пригнічення в другій половині дня, ввечері і вночі, а також зниження рівня вільного гепарину одночасно;

3) всі перераховані вище зрушення в основних показниках системи згортання і антикоагуляції крові свідчать про виражений зсув гіперкоагуляції в денний, вечірній і нічний час у хворих на ІХС з ЕГ;

4) досягнення хронобіології і хрономедицини можуть бути успішно використані в роботі практикуючих лікарів, методи хронотерапії дозволяють підвищити ефективність лікування при зниженні доз застосовуваних препаратів, в результаті чого знижуються їх побічні ефекти, а лікування обходиться дешевше;

5) хронотерапія у хворих на ІХС з ЕГ сприяє подальшому розвитку принципу індивідуального підходу до їх лікування [33].

Порушення цієї тимчасової динаміки (хронопатологія) може бути маркером або предиктором деяких патологічних станів, що відкриває новий напрямок теоретичних і прикладних досліджень [4].

Наявність цукрового діабету навіть при легкій гіпертонії значно підвищує ризик летального результату, змушуючи лікарів прагнути до більшого зниження артеріального тиску.

У третьому розділі рекомендацій Європейської асоціації серця (2003) зазначено: «... наприклад, 65-річний чоловік з цукровим діабетом і стенокардією з артеріальним тиском 145/90 мм рт. має ризик серцево-судинної захворюваності та смертності в 20 разів більший, ніж у 40-річного чоловіка з таким же артеріальним тиском і без додаткових факторів ризику і серцево-судинної патології... навпаки, 40-річний чоловік з артеріальним тиском 170/105 мм рт. має лише 2–3-кратний ризик серцево-судинної захворюваності та смертності, ніж його ровесник з артеріальним тиском 145/90 мм рт. та аналогічні фактори ризику» [13]. Крім того, мета-аналіз великих проспективних досліджень показав,

що приєднання мікроальбумінурії до діабету, що свідчить про початок нефропатії, подвоює ризик смерті пацієнтів. (Biston P. та співавтори, 1996) [3].

Як показано в дослідженні Roennenberg T. (2003), лікування БАБ і діуретиків у пацієнтів з гіпертонічною хворобою дозволяє знизити ризик серцево-судинних ускладнень на 34% як при наявності, так і за відсутності супутнього діабету. Однак у діабетиків справжня частота виникнення подібних ускладнень після активного лікування залишалася в 1,5 рази вище, ніж у хворих на гіпертонію без цукрового діабету до початку терапії. Іншими словами, необхідно шукати більш активні методи гіпотензивної терапії гіпертонічної хвороби і цукрового діабету [24].

Циркадний ритм інсуліну і глюкози в крові. Доведено, що коливання рівня інсуліну в крові схильні до добової періодичності [3]. Максимальна концентрація гормону в крові відзначається вдень, а мінімальна – вночі. З біоритмом рівня інсуліну в крові тісно співвідносяться добові ритми вмісту глюкози. Biston P. і співавтори розглянули групу здорових чоловіків і жінок похилого віку – в середньому (77 ± 8) років – які були адаптовані до лікарняних умов з триразовим харчуванням. Було встановлено, що добовий ритм вмісту інсуліну представлений монофазною кривою з акрофазою в період від 12 до 20 годин і мінімумом вночі. Циркадний ритм рівнів глюкози схожий з ритмом інсуліну: максимальні значення фіксуються в денний час, мінімальні – вночі. Однак акрофаза добової динаміки інсуліну протягом декількох годин передуює акрофазі глюкозного ритму, який відзначається від 16 до 20 годин [30].

Питання про регуляцію циркадних ритмів інсуліну і глюкози не вивчений: чи є вони наслідком ендогенного ритму або вторинними по відношенню до зовнішніх синхронізуючих факторів, таким як харчування, рухова активність, емоційний і фізичний стан. В якості моделі, що виключає вплив фактора харчування, його частоти і структури, багато дослідників використовують голодування. У більшості спостережень автори не виявили ритмічних коливань концентрації глюкози в крові у здорових голодуючих людей. При цьому хворі на цукровий діабет мають надійні добові ритми концентрації глюкози в крові з максимальним вмістом вранці, поступовим зниженням протягом дня і повторним підвищенням вночі. Вважається, що циркадний ритм глюкози пов'язаний зі ступенем толерантності до неї або активністю процесів її засвоєння і обміну речовин [33].

За допомогою глюкозотолерантного тесту при проведенні біоритмологічних досліджень показано, що рівень глюкози в крові завжди вище при введенні цукру опівдні, ніж вранці. Подібний добовий ритм відзначався і при внутрішньовенному введенні глюкози. Інсулінова відповідь на

введення глюкози (внутрішньо, внутрішньовенно) була мінімальною опівдні і ввечері. P. Biston і співавтори підтвердили наявність циркадних ритмів інсуліну і глюкози у здорових осіб на тлі потрійного прийому їжі [3]. Вранці спостерігалася позитивна кореляція між систолічним артеріальним тиском та рівнем інсуліну.

Досліджень добової динаміки інсуліну і глюкози у хворих на ЕГ немає, хоча в роботах останніх років спостерігаються виражені зміни метаболізму інсуліну і глюкози у хворих на ЕГ.

ВИСНОВКИ

Таким чином, тимчасова організація коливань артеріального тиску протягом доби формується під впливом циркадних ритмів системи згортання, симпатичної і парасимпатичної частин АНС і РААС, а також добової періодичності вмісту нейрогуморальних речовин (кортизолу, ТТГ, інсуліну, опіоїдів, вазоактивних пептидів), прямо або побічно беруть участь в регуляції артеріального тиску.

REFERENCES

1. Chronopharmacology for the vrach, pharmacist and student: Training worker. – H.: «Title», 2016. – 316p. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/17365>.
2. Drogovoz SM, Rapoport SI, Kononenko AV, Matveeva EV, Timofeev MP, Dmitrenko SV, Buxtiyarova IP. Xronofarmakologiya naglyadno (Xronofarmakologiya v tabliczax i risunkax): Spravochnik – uchebnoe posobie. Xar`kov: Titul; 2014.
3. Biston P, Van EC, Ofek G, Linkowski P, Polonsky KS, Degaute J. Diurnal Variations in Cardiovascular Function and Glucose Regulation in Normotensive Humans. *Hypertension* [Internet]. 1996; 28 (5): 863–871. Available from: doi:10.1161/01.hyp.28.5.863.
4. Butz GM, Davisson RL. Long-term telemetric measurement of cardiovascular parameters in awake mice: a physiological genomics tool. *Physiological Genomics* [Internet]. 2001; 5 (2): 89–97. Available from: doi:10.1152/physiolgenomics.2001.5.2.89.
5. Brunel S, de CM. Diurnal rhythms in the responsiveness of hippocampal pyramidal neurons to serotonin, norepinephrine, γ -aminobutyric acid and acetylcholine. *Brain Research Bulletin* [Internet]. 1987; 18 (2): 205–212. Available from: doi:10.1016/0361-9230(87)90191-2.
6. Cassone VM. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends in Neurosciences* [Internet]. 1990; 13 (11): 457–464. Available from: doi:10.1016/0166-2236(90)90099-v.
7. Lim P, Dow E, Brennan G, Jung R, MacDonald T. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *Journal of Human Hypertension* [Internet]. 2000; 14 (5): 311–315. Available from: doi:10.1038/sj.jhh.1001013.
8. Garliardino GG, Hernandez SR, Rebolledo OR. Circadian rhythm of urinary catecholamine excretion in healthy human. *Cronobiologia*. 1984; 11: 375–379.
9. Mandò C, Tabano S, Zanutto S, Pileri P, Somigliana E, Antonazzo P, et al. Angiotensin-Converting Enzyme and Adducin-1 Polymorphisms in Women With Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Reproductive Sciences* [Internet]. 2009; 16 (9): 819–826. Available from: doi:10.1177/1933719109336612.
10. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma Epinephrine and Norepinephrine Concentrations of Healthy Humans Associated With Nighttime Sleep and Morning Arousal. *Hypertension* [Internet]. 1997; 30 (1): 71–76. Available from: doi:10.1161/01.hyp.30.1.71.
11. Wang C, Zhou X, Liu H, Huang S. Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [Internet]. 2020; 37 (12): 3121–3142. Available from: doi:10.1007/s10815-020-01971-8.
12. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2018; 40 (3): 825–856. Available from: doi:10.1210/er.2018-00071.
13. 2003 European Society of Hypertension???European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2003; 21 (6): 1011–1053. Available from: doi:10.1097/00004872-200306000-00001.
14. Follenius M, Krauth MO, Saini J, Brandenberger G. Effect of awakening on aldosterone. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 1992; 15 (6): 475–478. Available from: doi:10.1007/bf03348779.
15. Hastings MH, Duffield GE, Smith JD, Maywood ES, Ebling JP. Entrainment of the Circadian System of Mammals by Nonphotic Cues. *Chronobiology International* [Internet]. 1998; 15 (5): 425–445. Available from: doi:10.3109/07420529808998700.
16. Harshfield GA, Hwang C, Grim CE. Circadian variation of blood pressure in blacks: influence of age, gender and activity. *J Hum Hypertens*. 1990; 4 (1): 43–47.

17. William BW. Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. Totowa, New Jersey: Humana Cham; 2016.
18. Herse F, Dechend R, Harsem NK, Wallukat G, Janke J, Qadri F, et al. Dysregulation of the Circulating and Tissue-Based Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. Hypertension [Internet]. 2007; 49 (3): 604–611. Available from: doi:10.1161/01.hyp.0000257797.49289.71.
19. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal Fall of Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Damage in Elderly Hypertensive Patients. Hypertension [Internet]. 1996; 27 (1): 130–135. Available from: doi:10.1161/01.hyp.27.1.130.
20. Foster RG, Kreitzman L. Rhythms of life : the biological clocks that control the daily lives of every living thing. New Haven (Connecticut): Yale University Press; 2005.
21. Mancica G, Verdecchia P. Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure. Circulation Research [Internet]. 2015; 116 (6): 1034–1045. Available from: doi:10.1161/circresaha.116.303755.
22. Nataly G, Acitelli P, Gicogna S. Diurnal urinary excretion of catecholamines and aldosterone at arterial hypertensive patients. Cronobiologia. 1982; 9: 99–105.
23. Paciaroni M. Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. 2006; 77 (5): 677–679. Available from: doi:10.1136/jnnp.2005.077073.
24. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. Journal of Biological Rhythms [Internet]. 2003; 18 (1): 80–90. Available from: doi:10.1177/0748730402239679.
25. Schunkert H, Hense H, Muscholl M, Luchner A, Riegger AJ. Association of angiotensin converting enzyme activity and arterial blood pressure in a population-based sample. Journal of Hypertension [Internet]. 1996; 14 (5): 571–575. Available from: doi:10.1097/00004872-199605000-00005.
26. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Stroke [Internet]. 2005; 36 (6): 1218–1224. Available from: doi:10.1161/01.str.0000166048.35740.a9.
27. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal Blood Pressure Fall on Ambulatory Monitoring in a Large International Database. Hypertension [Internet]. 1997; 29 (1): 30–39. Available from: doi:10.1161/01.hyp.29.1.30.
28. Zheng L, Seon YJ, Mourão MA, Schnell S, Kim D, Harada H, et al. Circadian rhythms regulate amelogenesis. Bone [Internet]. 2013; 55 (1): 158–165. Available from: doi:10.1016/j.bone.2013.02.011.
29. Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. JAMA [Internet]. 2003; 289 (19): 2560. Available from: doi:10.1001/jama.289.19.2560.
30. Touitou Y. Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
31. Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade. Journal of Hypertension [Internet]. 2003; 21: S3–S7. Available from: doi:10.1097/00004872-200307006-00002.
32. White WB. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. Blood Press Monit. 1997; 2 (1): 47–51.
33. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. Blood Press. Monitoring. 2000; 5 (1): 17–23.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2023