

УДК 616.12:57.034

ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*В.А. Снежицкий¹, Н.Ф. Побиванцева²*¹-УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь²-УЗ "Брестский областной кардиологический диспансер", Брест, Беларусь

В обзоре раскрыты актуальные вопросы хронобиологических исследований по изучению циркадных ритмов параметров сердечной деятельности, кардиоваскулярных и аритмических событий у пациентов с сердечной патологией.

Ключевые слова: циркадные ритмы, хронобиологические исследования, сердечно-сосудистые события.

Изучение теоретических и практических проблем хронобиологии и хрономедицины является актуальным направлением современной науки. Одна из причин повышенного интереса к хронобиологическим исследованиям заключается в накоплении данных, неоспоримо свидетельствующих о связи нарушений циркадианной ритмики организма с возникновением различных патологических состояний [9].

Организм человека представляет собой сложную саморегулируемую, иерархически организованную систему осцилляторов, благодаря взаимному сопряжению которых поддерживается согласованность различных процессов во времени, которая характерна для здорового организма [5].

Функционирование многих органов и систем организма человека осуществляется по особой циркадианной программе, при которой основным водителем биологического ритма является супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса [1]. Благодаря ему происходит адаптация внутреннего мира организма к изменяющимся условиям внешней среды.

Факторы, которые влияют на ритмичность процессов, происходящих в живом организме, названы синхронизаторами. Наиболее важными синхронизаторами являются смена света и темноты, длительность дневного фотопериода [25].

Световая информация воспринимается клетками ганглиев сетчатки, содержащими пигмент меланопсин. От сетчатки циркадианная информация по ретиногипоталамическому тракту передается в СХЯ гипоталамуса [35], а далее - в верхний шейный ганглий и потом в эпифиз. Нервные окончания верхнего шейного ганглия выделяют в ткань эпифиза норадреналин, который и инициирует в эпифизе синтез мелатонина.

Ритм продукции мелатонина носит циркадный характер. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому максимальный уровень этого гормона в крови наблюдается в ночной период суток, а минимальный - утром и днем [1]. Посредством поступающего в кровь мелатонина главный ритмоводитель контролирует и синхронизирует ритмы всех периферических органов и тканей.

Со стремительным развитием генетики была установлена и молекулярная структура биологических часов, представляющая собой группу циркадных генов и их белковых продуктов.

В течение суток содержание циркадиантных белков в клетке закономерно меняется, отражая различные фазы суточного цикла. У млекопитающих ключевыми циркадиантными генами являются Clock, Bmal1, Period (Per1, Per2,

Per3) и Cryptochrome (Cry1, Cry2). Циркадиантные гены организованы в транскрипционно-трансляционную петлю, регуляция в которой осуществляется по принципу обратной связи [24, 27]. Белки-активаторы BMAL1 и CLOCK связываются с регуляторным участком ДНК (E-box), при этом "включаются в работу" часовые гены Per и Cry (Cryptochrome). Это происходит рано утром. Через 2 часа после активации часовых генов в клетке наблюдается пик концентрации соответствующих мРНК, а к полудню нарабатывается максимальное количество белков PER и CRY. Эти белковые молекулы сначала накапливаются в клеточной цитоплазме, а в ночной период постепенно возвращаются в ядро и подавляют активность белков BMAL1 и CLOCK, образуя с ними прочный комплекс, что приводит к блокировке генов Per и Cry. Потом белки PER и CRY постепенно распадаются, и молекулы BMAL1 и CLOCK высвобождаются, чтобы начать новый суточный цикл в клетке. Суммарная продолжительность такого циклического процесса составляет около 24 часов. Эта транскрипционно-трансляционная петля способствует поддержанию четкого проявления циркадианной ритмики у млекопитающих [24].

Широкий спектр биологических процессов регулируется циркадными часами, в том числе циклы сна и бодрствования, температура тела, энергетический обмен, клеточный цикл, гормональная секреция и др. [41].

Биологическое значение естественных суточных колебаний физиологических функций состоит в обеспечении высокой активности, выносливости и работоспособности днем и, соответственно, отдыха и восстановления ночью [36].

Однако следует внимательно обращать внимание на поломку в циркадных часах, которая приводит к разрегулированию циркадных ритмов (ЦР), что является серьезной проблемой, затрагивающей основные функции живых организмов [34].

Направления хронобиологических исследований очень многочисленны и включают исследования в области сравнительной анатомии, физиологии, генетики, молекулярной биологии и биологии поведения организмов.

В здоровом состоянии временная организация организма человека характеризуется фазовой синхронизацией в области длинноволновых ритмов; с другой стороны, она отличается упорядоченным действием автономных ритмов в средне- и коротковолновом диапазоне спектра (частотная и фазовая координация).

Внешние и внутренние нарушения синхронизации ЦР со смещением фаз и отклоняющаяся от 24-часового цикла периодичность наблюдается при различных заболеваниях, например, депрессиях, онкологических заболева-

ниях, кардиоваскулярной патологии. Нарушение частотной и фазовой координации автономных ритмов в средневолновом диапазоне характеризуется отклонениями нормальной реакционной готовности вегетативных функций и расстройствами регуляторной экономии [11].

Кроме того, нарушение ЦР в коротких временных масштабах приводит к сбою суточной активности, усталости, бессоннице и дезориентации. Такие заболевания, как маниакально-депрессивный психоз, а также многие нарушения сна, ассоциированы с патологическими дисфункциями ЦР. Длительные нарушения ЦР могут приводить к ухудшению состояния внутренних тканей и органов, например, сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ).

Наиболее масштабно хрономедицина проникла в кардиологическую практику [3]. Прежде всего это связано с важной ролью сердечно-сосудистой системы (ССС) в жизнедеятельности организма, а также широкой распространенностью сердечно-сосудистой патологии, приводящей к высокой инвалидизации и смертности. Кроме того, основные параметры сердечной деятельности легко доступны регистрации и мониторингу наблюдению, необходимому при оценке хронобиологических показателей.

Важнейшие параметры сердечной деятельности - частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), вариабельность сердечного ритма (ВСР) - имеют свои четкие биологические ритмы, синхронизированные во времени в соответствии с периодом бодрствования и сна.

Рассогласование биоритмов различных параметров ССС может предшествовать развитию патологических состояний с последующими информационными, энергетическими, обменными и структурными изменениями. Поэтому важно проводить биоритмологические исследования у пациентов даже с начальными признаками проявления той или иной сердечно-сосудистой патологии.

Нарушение хроноструктуры АД и ЧСС имеют также немаловажное значение в развитии осложнений ССЗ [39].

Это подтверждается широким спектром научных работ, авторы которых занимаются изучением механизмов, ответственных за циркадианные колебания данных параметров [39]. Так, Leary A. и соавт. в своих работах выявили тесную положительную связь между возрастанием утренней активности после пробуждения и "скачками" как АД, так и ЧСС. В связи с чем было рекомендовано больным артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) воздерживаться от энергичных физических упражнений сразу же после пробуждения [40]. Однако данный вопрос остается дискуссионным.

Необходимо указать, что рассогласование биологических ритмов и нарушение их естественного течения может являться не только предикторами развития патологии, но и следствием уже имеющегося заболевания. Это, в свою очередь, становится еще более неблагоприятным, поскольку нарушение ЦР может способствовать возникновению целого ряда осложнений первичной патологии.

Нарушение суточного ритма АД ассоциировано с большей частотой повреждения органов-мишеней и с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, связанных с перегрузкой давлением.

Комплексное изучение физической активности, вегетативных функций и натрий чувствительности позволяет более детально объяснить физиологию циркадных из-

менений АД и патофизиологию нарушения его суточных ритмов в разных условиях и при различных болезнях [14].

У здоровых пациентов нормальный суточный профиль АД характеризуется его ночным снижением на 10-20% в сравнении с дневным уровнем. У здоровых пациентов данный суточный профиль АД определяется различными поведенческими факторами [37] и сопровождается изменениями нейрогуморальных факторов, включая тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Те, у кого не происходит снижения АД ночью $>10\%$ от дневного АД, относятся к группе пациентов с нарушенной циркадной динамикой АД ("нон-дипперы"). У этих пациентов нарушенный ЦР ассоциируется с заболеваниями почек и сердечно-сосудистыми событиями - инфарктами и инсультами [19]. В ряде исследований уровни ночного ДАД и нарушение ЦР по типу "нон-дипперов" являлись значимыми предикторами развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов без инфаркта миокарда (ИМ) [22].

Ассоциируясь с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, нарушение суточных колебаний АД является важным предиктором смертности от всех причин [28].

В некоторых исследованиях изменение суточного ритма АД было связано с риском развития сердечной недостаточности. Исследователи проверили, действительно ли измененный суточный ритм АД связан с неблагоприятными исходами (смерть или госпитализация по поводу обострения ХСН) у больных с ХСН. Было выявлено, что в дополнение к другим традиционным предикторам нарушенный суточный ритм АД является важным прогностическим фактором при ХСН [17].

Повышенное ночное АД и высокие значения плазменных BNP перед выпиской пациентов из стационара были также определены как значимые предикторы инсульта у больных с ХСН [26].

Застойная сердечная недостаточность ассоциируется с изменениями в симпатической и парасимпатической нервной системе, ослаблением барорефлекторной функции, что прямо влияет на суточный ритм АД [15]. Так, если в норме ЦР сердечно-сосудистых параметров является бимодальным (двухфазным), с наименьшими значениями в период ночного сна [42], то с ее прогрессированием нормальная циркадная ритмичность АД и ЧСС изменяется, а бимодальность ЦР стирается.

На фоне ССЗ изменяется и профиль ЧСС. Суточный ритм ЧСС характеризуется особым показателем - циркадным индексом (ЦИ) [4].

При изучении ЦИ в разных группах пациентов с ССЗ (дилатационная кардиомиопатия, ИМ, идиопатические аритмии, АГ и др.), выживших и внезапно умерших на ее фоне, было выявлено усиление ригидности суточного ритма сердца по мере прогрессирования тяжести заболевания [38].

Сглаживание циркадного профиля ЧСС отражает истощение адаптивных резервов сердечного ритма и клинически ассоциируется с плохим прогнозом и высоким риском аритмогенных синкопальных состояний и внезапной смерти у больных групп риска [38].

Ведущую роль в координации циклических процессов в организме играют циркадные колебания функциональной активности нервной системы. Суточные колебания ВНС тесно связаны с циклом свет-темнота, бодрствование-сон. Тонус симпатического отдела ВНС пре-

обладает в период дневной активности, парасимпатической части - во время ночного сна. Кроме того, вместе с ВНС за циркадные изменения у здоровых людей в течение суток ответственные - физическая активность, положение тела в пространстве, барорефлексы.

Изменение ЦР параметров ВСР были отмечены у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Например, у пациентов с АГ и АГ с пароксизмами фибрилляции предсердий (ПФП) были выявлены нарушения суточных ритмов параметров ВСР, характеризующиеся временным рассогласованием ритма SDNN, а также снижением значения мезора и амплитуды ЦР показателей ВСР, отражающих симпатические и парасимпатические влияния [6].

У пациентов с ХСН суточная ВСР и вариабельность интервалов QT могут быть также видоизменены из-за нейрогуморальной активации, функционального и структурного ремоделирования сердца. В одном из исследований был обследован 121 пациент со стабильной ХСН. С помощью косинор-анализа у всех были выявлены значимые ЦР параметров ВСР и QT-интервала. В дополнение к ожидаемому увеличению ЧСС, удлинению QT-интервала было отмечено также снижение циркадной вариабельности QT-интервала и смещение максимума RR интервала на более поздние часы у умерших пациентов в сравнении с выжившими. Эти 2 параметра и явились независимыми предикторами сердечной смерти при проведении многомерного регрессионного анализа Кокса [43].

При изучении суточного ритма вариабельности RR интервалов у пациентов с ХСН выявлено снижение всех показателей в течение суток, а также наличие патологического ЦР для частотных параметров RR интервалов [31].

В исследовании с одновременным анализом ЭКГ по Холтеру и физической активностью в то же время показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью смещен симпатовагальный баланс в сторону симпатотонуса. При этом физическая активность является предметом внутренней ультрадианной динамики гомеостаза организма [20].

Циркадианная динамика отмечена и у кардиоваскулярных событий.

Знание суточного ритма риска заболевания совместно с ритмами фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств обеспечивают успех в лечении ряда патологий. Особенно актуальна хронотерапия для заболеваний, риск возникновения или ухудшения симптомов которых имеет четкий ЦР: аллергический ринит, артрит, астма, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, язвенная болезнь.

Появление сердечно-сосудистых событий имеет очевидные сезонные колебания и более высокую склонность эпизодов в весенний и зимний периоды. Высокая заболеваемость острым ИМ, стенокардией, острой сердечной недостаточностью, гипертоническими кризами и внезапная смерть были отмечены весной и зимой, а также во время смены времен года, то есть в январе, феврале, марте, апреле, октябре, ноябре и декабре. Суточный ритм для сердечно-сосудистых событий характеризовался утренним пиком, declining до полудня [13].

Kario K. и соавт. при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема (УП) АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного давления и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и про-

гностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений. Высказывается предположение, что эффективный контроль УП АД с помощью антигипертензивных препаратов, вероятно, сможет улучшить прогноз больных АГ за счет снижения частоты развития мозговых инсультов [33].

Одним из крупномасштабных исследований по циркадной вариации впервые возникших ПФП явилось исследование Viskin S. и соавт. [21]. В ходе исследования было выявлено, что возникновение ПФП характеризуется возникновением двух пиков с существенным повышением эпизодов в утренний период и в вечернее время. В течение недели существенно меньшее количество эпизодов ПФП приходилось на субботу. А наибольшее количество аритмий приходилось на последние месяцы каждого года [21].

Наиболее изученным остается вопрос хронопатологии ИМ - суточное распределение его возникновения, обширность поражения миокарда и наступление летального исхода [12]. Имеются указания на зависимость развития повторного ИМ от времени суток [2]. Так, максимальное число случаев выпадает на поздние утренние часы (08:00-11:59), которые справедливо считаются часами "повышенного риска" в отношении развития повторных некрозов. Во временном диапазоне с 16:00 до 19:59 случается только 9,8% случаев ИМ. Эти часы можно отнести ко времени "относительного благополучия" [2].

Кроме того, в ряде исследований было установлено, что начало ИМ между 0-12 часами приводило к значимо большему размеру некроза в сравнении с другим периодом возникновения инфаркта [29].

Повышенная частота сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы во многом определена усилением активности симпато-адреналовой системы в этот период. Симпатическая нервная система усиливает продукцию катехоламинов, увеличивается свертывающаяся активность крови, происходит учащение пульса, укорочение длительности сердечного цикла, что ведет к повышению потребности миокарда в кислороде. Эти изменения особенно выражены у больных с патологией системы кровообращения. Каждый из этих факторов может послужить пусковым механизмом развития осложнений ССЗ [8].

Жизнеугрожающие нарушения ритма, осложняющие течение ИМ, также характеризуются наличием циркадности. В исследовании на кроликах было изучено возникновение фибрилляции желудочков (ФЖ) в зависимости от времени возникновения острой коронарной недостаточности. Индукция коронарной недостаточности в период с 15.30 до 18.00 приводила к возникновению ФЖ и смерти животных в 100% случаев. Моделирование сердечной недостаточности с 11.00 до 15.00 не вызывало ФЖ в 89% случаев [18].

ЦР был отмечен и в возникновении внезапной сердечной смерти у пациентов с врожденной и приобретенной сердечной патологией. Общий механизм, лежащий в основе желудочковых аритмий, представляет собой нарушение продолжительности и формы процесса реполяризации миокарда. В эксперименте на мышах было показано, что экспрессия ионных каналов и продолжительность QT-интервала также имеют суточные ритмы и контролируются зависимым от эндогенных часов осциллятором - Klf15. Klf15 транскрипционно контролирует ритмическую экспрессию Kv канал-связанного белка 2 (KChIP2) - критическую субъединицу, необходимую для создания тока K⁺ наружу. Дефицит или избыток Klf15 приводит к потере ритмичности QT-интервалов, нару-

шению реполяризации и повышает предрасположенность к желудочковым аритмиям [30].

В одном из проспективных исследований был выявлен ЦР в числе смертей в час и у больных с застойной сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ. Основной пик - между 6 и 12 часами утра, 202 из 517 смертей (39%) произошли в этот 6-часовой период [16].

Наиболее высокая частота вызовов скорой помощи для пациентов с ХСН в связи с ее обострением приходилась на зимние месяцы, по понедельникам, с 8 часов утра до 3 часов дня, что указывает на ритмичность обострения данной патологии [32].

Суточный ритм дисперсии QT был показан у пациентов с ХСН, что также может быть потенциально значимым для терапии и профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов в этой группе [23].

Тот факт, что нарушения временной координации функций организма являются одними из первых свидетельств развития патологического процесса, делает исследование изменений биоритмов важными в оценке предпатологических состояний, диагностике предболезней, в организации профилактических мероприятий, а также в прогнозе течения и исхода заболеваний, развития их осложнений и адекватного лечения уже имеющейся патологии с учетом хронотерапевтических принципов [10].

Таким образом, учитывая широкую распространенность кардиологической патологии, хронобиологические исследования в этой области являются весьма актуальными. В то время как проблема хронобиологии и хронотерапии АГ уже достаточно изучена, информации об особенностях ЦР сердечной деятельности у пациентов с ХСН практически нет. А между тем, именно с прогрессированием сердечной недостаточности могут существенно измениться ЦР АД, ЧСС, ВСР, тем самым прямо или опосредованно способствуя возникновению целого ряда осложнений ССЗ.

Именно поэтому фундаментальные исследования в этом направлении, включая разработку нормативов суточной динамики ЧСС, АД, ВСР, крайне необходимы для их последующего внедрения в практическую деятельность. Поскольку, опираясь на особенности хроноструктуры параметров сердечной деятельности у пациентов с ХСН, можно будет корректировать лечение, в том числе, с учетом основных принципов хронотерапии совершенствовать диагностические методы, а возможно, и прогнозировать некоторые осложнения в течении данной патологии [7].

Литература

1. Анисимов, В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. - СПб.: "Система", 2007. - 40 с.
2. Габинский, Я.Л. Повторный инфаркт миокарда / Я.Л. Габинский, Т.Ю. Сафонова // Уральский кардиологический журнал. - 2002. - №1 - С. 8-10.
3. Заславская, Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы / Р.М. Заславская. - М.: Медицина. - 1991. - 320 с.
4. Макаров, Л.М. Циркадный индекс как показатель стабильной организации суточного ритма сердца / Л.М. Макаров // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С. 24-27.
5. Отчет о научно-исследовательской работе Проблемной комиссии № 31.07 "Хронобиология и хрономедицина" за 2011 г. [Электронный ресурс] / Проблемная комиссия РАМН "Хронобиология и хрономедицина". - Режим доступа: <http://www.chronobiology.ru/otchety-komissii/otchet-2011-g-2/>. - Дата доступа: 27.01.2013.
6. Пелеса, Е.С. Особенности хроноструктуры частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма у паци-

ентов с артериальной гипертензией и пароксизмами мерцательной аритмии / Е.С. Пелеса // Кардиология в Беларуси. - 2009. - № 4. - С. 91-100.

7. Пелеса, Е.С. Характеристика циркадных ритмов сердечной деятельности у больных артериальной гипертензией с пароксизмами фибрилляции предсердий: автореф...дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Е.С. Пелеса; УО "БГМУ". - Минск, 2010. - 23 с.

8. Рецидив инфаркта миокарда и время суток / О.К. Рыбак [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2003. - № 1. - С. 19-23.

9. Суточный ритм, циркадианные гены и злокачественные новообразования / Е.Д. Шишко [и др.] // Онкология [Электронный ресурс]. - 2010. - № 4. - Режим доступа: <http://www.oncology.kiev.ua/pdf/46/316.pdf> - Дата доступа: 05.02.2013

10. Улащик, В.С. Биологические ритмы и хронотерапия / В.С. Улащик // Медицинские новости. - 1996. - № 2. - С. 9-13.

11. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина. / Г.Хильдебрандт, М.Мозер, М.Леховер. - Пер. с нем. - М.: Арнебия, 2006. - 144 с.

12. Хронопатология инфаркта миокарда / Габинский Я.Л. [и др.] // Уральский кардиологический журнал. - 1998. - №1. - С. 23-25.

13. A study on yearly and daily circadian rhythm of cardiovascular events / X.W. Zhang [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. - 2009. - Vol. 48(10). - P. 818-820.

14. Agarwal, R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts / R. Agarwal // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 2010. - Vol. 19(1). - P. 51-58.

15. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure: a systematic review / D. Goyal [et al.] // European Journal of Heart Failure. - 2005. - Vol. 7, № 2. - P. 149-156.

16. Aronow, W.S. Circadian variation of death from congestive heart failure after prior myocardial infarction in patients >60 years of age / W.S. Aronow, C. Ahn // Am. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 92(11). - P. 1354-1355.

17. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure / J. Shin [et al.] // Card. Fail. - 2007. - Vol. 13(8). - P. 656-662.

18. Chronobiology of cardiac ventricular fibrillation development in experimental acute coronary failure / M.L. Blagonravov [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. - 2010. - Vol. 149(5). - P. 559-561.

19. Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular diseases / Y. Imai [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. - 1996. - Vol. 783. - P. 172-185.

20. Circadian dynamics of heart rate and physical activity in patients with heart failure / T. Yamazaki [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. - 2005. - Vol. 27(2-3). - P. 241-249.

21. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation / S. Viskin [et al.] // European Heart Journal. - 1999. - Vol. 20. - P. 1429-1434.

22. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure / E. Ingelsson [et al.] // JAMA. - 2006. - Vol. 295(24). - P. 2859-2866.

23. Diurnal variation in QT dispersion in patients with chronic heart failure / O. Kinoshita [et al.] // Congest. Heart Fail. - 2005. - Vol. 11(5). - P. 262-265.

24. Dunlap, J.C. Molecular bases for circadian clocks / J.C. Dunlap // Cell. - 1999. Vol. 96. - P. 271-290.

25. Entrainment of the circadian system by nonphotic cues / M.N. Hasting [et al.] // Chronobiological Int. - 1998. - Vol. 15. - P. 425-445.

26. Factors associated with incident ischemic stroke in hospitalized heart failure patients: a pilot study / T. Kamory [et al.] // Hypertens Res. - 2008. - Vol. 31(2). - P. 289-294.

27. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function / T.K. Sato [et al.] // Nat. Genet. - 2006. Vol. 38. - P. 312-319.

28. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality / D.J. Brotman [et al.] // Am. J. Hypertens. - 2008. - Vol. 21(1). - P. 92-97.

29. Influence of diurnal variation in the size of acute myocardial infarction / U.E. Arroyo [et al.] // Med. Intensiva. - 2012. - Vol. 36(1). - P. 11-14.
30. Jeyaraj, D. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis / D. Jeyaraj // Nature. - 2012. - Vol. 483(7387). - P. 96-99.
31. Kim, S.G. Decreased RR interval complexity and loss of circadian rhythm in patients with congestive heart failure / S.G. Kim, M.K. Yum // Jpn. Circ. J. - 2000. - Vol. 64(1). - P. 39-45.
32. Monthly, weekly, and daily patterns in the incidence of congestive heart failure / J.R. Allegra [et al.] // Acad. Emerg. Med. - 2001. - Vol. 8(6). - P. 682-685.
33. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study / K. Kario [et al.] // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 1401-1406.
34. Ohdo, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption / S. Ohdo // Adv. Drug Deliv. Rev. - 2010. - Vol. 62. - P. 859-75.
35. Photoreceptive net in the mammalian retina / I. Provencio [et al.] // Nature. - 2002. - Vol. 415 - P. 493.
36. Preservation of the functional advantage of human time structure / A. Ticher [et al.] // J. FASEB. - 1995. - Vol. 9. - P. 269-272.
37. Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts / K. Kario [et al.] // Hypertens Res. - 2002. - Vol. 25. - P. 543-551.
38. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: Circadian variation and twenty four-hour assesment / J. Molnar [et al.] // Amer. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 79. - № 1. - P. 1190-1193.
39. Tachycardia: an important determinant of coronary risk in hypertension / S. Julius [et al.] // J. Hypertens. - 1998 - Vol.16 - P. 9-15.
40. The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking / A. Leary [et al.] // Journal of Hypertension. - 2002 - Vol. 20, № 5 - P. 865-870.
41. The role of mammalian circadian proteins in normal physiology and genotoxic stress responses / R.V. Kondratov [et al.] // Curr. Top. Dev. Biol. - 2007. - Vol. 78. - P. 173-216.
42. The variability of arterial pressure / W. Littler [et al.] // Am. Heart J. - 1998. - Vol. 95, № 2. - P. 180-186.
43. Watanabe, E. Prognostic significance of circadian variability of RR and QT intervals and QT dynamicity in patients with chronic heart failure / E. Watanabe, T. Arakawa // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 8. - P. 999-1005.

CIRCADIAN RHYTHMS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

V.A. Snezhitskiy, N.F. Pobivantseva

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus
Brest Regional Cardiology Dispensary, Brest, Belarus

The topical issues of chronobiological investigations on circadian rhythms parameters of cardiac performance, cardiovascular and arrhythmic events in patients with cardiac pathology have been reviewed.

Key words: circadian rhythms, chronobiological investigations, cardiovascular events.

Адрес для корреспонденции: e-mail: snezh@grsmu.by

Поступила 18.03.2013