

УДК 616.12:57.034

## ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А. Снежицкий<sup>1</sup>, Н.Ф. Побиванцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>-УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>-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 циркадианных белков в клетке закономерно меняется, отражая различные фазы суточного цикла. У млекопитающих ключевыми циркадианными генами являются Clock, Bmal1, Period (Per1, Per2,

Per3) и Cryptochrome (Cry1, Cry2). Циркадианные 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 хроноterapia 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<sup>+</sup> 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 assesement / 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