

Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Рыбина С. В., Данилова А. А., Гапон А. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Дьячков С. М.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Университет Мартина Лютера, г. Галле, Германия

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, г. Томск

МСЧ ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ», Тюменская область, Надымский район, п. Ямбург

ЭНДОГЕННЫЙ СУТОЧНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В НОРМЕ. КАК ОН ВЫГЛЯДИТ И ЕГО ОТЛИЧИЯ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИНГА

Цель. Представить результаты исследования эндогенного циркадианного ритма артериального давления (АД) в зависимости от параметров внешнего освещения и в сопоставлении с результатами амбулаторного мониторинга АД (АМАД). Материал и методы. Исследования эндогенного компонента циркадианного ритма АД проведены с использованием нашей авторской модификации (Gubin et al., 2017) стандартного протокола «constant routine» (CR). Измерения АД осуществлены каждые 2 часа в течение суток при двух режимах освещения: СТ (свет-темнота, интенсивность света > 400 люкс с 09:00 до 17:00 ч. и < 10 люкс с 17:00 до 09:00 следующего утра) и СС (постоянный свет, > 400 люкс в течение всего исследования). Данные сопоставлены с результатами 7-дневного амбулаторного мониторинга АД и ЧСС здоровых лиц в условиях регулярного режима активности (с 07:00 до 23:00 ч.) и сна (с 23:00 до 07:00 ч. – группа контроля). Результаты. Эндогенный ритм АД имеет двухфазовую структуру с преобладанием вечернего пика, выраженность утреннего пика, предположительно, снижается при уменьшении уровня внешнего освещения. Установлено, что дневная физическая активность значительно повышает только систолическое АД (САД), но не диастолическое АД (ДАД). Ночной сон, напротив, значительно снижает только ДАД, но не САД. Выводы. Подтверждено преобладание вечернего пика эндогенного суточного ритма АД. Уровень двигательной активности и сон оказывают существенное влияние на суточный ритм АД, однако, САД и ДАД в разной степени зависят от дневной активности и ночного сна у здоровых молодых лиц. Природа эндогенного суточного ритма САД вечернего типа остается малоизученной и требует целенаправленных дальнейших исследований лежащих в его основе механизмов.

Ключевые слова: суточный ритм, циркадианный (циркадный), артериальное давление, вариабельность, мониторинг, эндогенный, студенты.

Актуальность. Артериальная гипертензия остается лидером по заболеваемости в глобальном масштабе, охватывая около 1/3 взрослого населения развитых стран [10]. Широкое внедрение амбулаторного мониторинга артериального давления (АМАД) ознаменовало новый этап в изучении суточной динамики артериального давления (АД), структуры его вариабельности и расширило возможности изучения взаимосвязанных с фактором ритмичности (хронопатологических) особенностей этого заболевания [3, 4, 8, 9, 14, 17, 21, 25]. Внимания заслуживает не только суточная динамика и параметры циркадианного ритма АД, но также сезонные [19], недельные [4] ритмы и циклы, связанные с солнечной активностью [1], а также ее особенности в регионах с фотопериодическими особенностями – прежде всего регионы Крайнего Севера [18, 20, 22]. Изучение динамики хроноинфраструктуры функциональных показателей также открывает новые возможности для поиска более эффективных критериев ранней диагностики заболеваний и персонализированной стратегии хронотерапии [5, 13, 15, 16, 24, 25].

Суточная динамика (параметры циркадианного ритма, степень ночного снижения, структура общей вариабельности и спектральный состав) АД зависят от совокупности факторов как эндогенной, так

и экзогенной природы [20]. В основе эндогенного компонента суточного ритма АД лежат ритмические процессы, координирующие 24-часовую динамику сердечного выброса (ударного объема) и периферического сопротивления сосудов (диаметра просвета и тонуса). Экзогенные (маскирующие) факторы обусловлены преимущественно уровнем физической активности, сном, питанием, а также уровнем внешнего освещения (фактором света) [6, 7, 23].

В связи с существенным влиянием внешних факторов на суточную динамику АД долгое время оставался открытым вопрос о роли независимого от них, эндогенного компонента АД. Однако, использование золотого стандарта для анализа эндогенного компонента суточной ритмичности (протокола «constant routine», CR) [2, 11] позволило установить вечерний тип циркадианного ритма АД [6, 7, 12]. Сущность протокола constant routine (CR): исследование динамики физиологических функций и параметров циркадианного ритма осуществляется при стандартизованных условиях внешнего освещения, активности, ритма сна и питания. Протокол CR подразумевает минимальный уровень физической активности, отсутствие сна в течение периода исследования и равномерно распределенное на небольшие порции питание, идентичных по калорийности и составу белков, жиров и углеводов.

Цель. Представить результаты исследования эндогенного циркадианного ритма АД в зависимости от параметров внешнего освещения и в сопоставлении с результатами АМАД.

Материалы и методы. Исследования эндогенного компонента циркадианного ритма АД проведены с использованием нашей авторской модификации [6] стандартного протокола (CR). В данной модификации протокола CR допускается небольшая физическая активность (возможность встать, делать несколько шагов в интервале между измерениями, но не менее чем за 30 минут до следующего измерения). Таким образом, по нашему мнению, можно минимизировать стрессовый фактор полного ограничения физической активности, предполагаемый стандартным протоколом CR, а также более успешно противостоять сну в ночные часы. Измерения физиологических показателей осуществлены через каждые 2 часа в течение суток после 2-х часового периода пре-адаптации. Питание предоставлялось после каждого измерения маленькими порциями идентичными по калорийности (~ 215 ккал) и содержанию белков, углеводов и липидов (30 ± 5 ; 50 ± 10 и $20 \pm 5\%$, соответственно). В данной работе приведены результаты исследования эндогенного компонента циркадианного ритма АД при двух режимах освещения: СТ (свет-темнота), $n = 77$, (интенсивность света > 400 люкс с 09:00 до 17:00 ч. и менее 10 люкс с 17:00 до 09:00 следующего утра) и СС (постоянный свет), $n = 101$, > 400 люкс в течение всего исследования. Данные сопоставлены с результатами 7-дневного амбулаторного мониторинга АД и ЧСС здоровых лиц в условиях регулярного режима активности (с 07:00 до 23:00 ч.) и сна с 23:00 до 07:00 ч. (группа контроля).

Результаты и обсуждение. В данной работе мы представляем референтные нормативы «очищенного» от влияния экзогенных факторов, суточного ритма АД у здоровых молодых лиц в сопоставлении с результатами АМАД в повседневных условиях. Такой подход позволяет оценить роль факторов физической активности и сна в структуре суточной динамики АД и охарактеризовать особенности параметров суточного ритма систолического и диастолического АД (САД/ДАД). Результаты такого исследования помогут более полно понимать механизмы и грамотно интерпретировать природу нарушений суточной динамики АД.

Очевидно, что различный уровень двигательной активности и качества сна оказывают существенное влияние на циркадианный ритм АД. Однако наши исследования также показывают принципиально различный характер зависимости внутреннего ритма АД от дневной активности и ночного сна у здоровых молодых лиц (рис. 1-2). На рисунке 1 представлена в сравнительном аспекте суточная динамика САД/ДАД у здоровых молодых лиц по данным 7-дневного амбулаторного мониторинга (контроль) и по результатам исследования в условиях протокола CR при сохранении естественного режима освещения в зимнее время года – декабрь (с изменениями по 6).

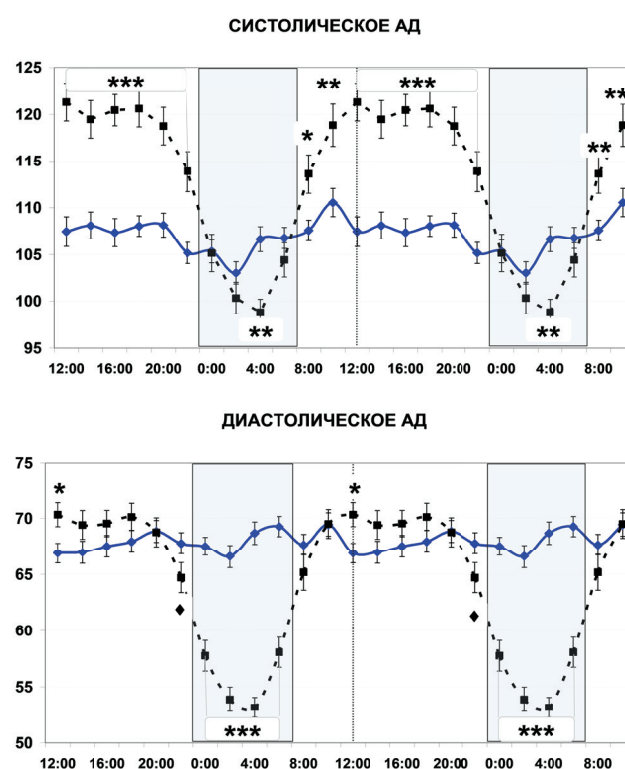


Рис. 1. Суточная динамика систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД) у здоровых молодых лиц по данным 7-дневного амбулаторного мониторинга (контроль, - -) и по результатам исследования в условиях протокола CR (эндогенный компонент, -) при естественном режиме освещения (с изменениями по Gubin et al., 2017, 6-7). Фаза сна (23:00-07:00) в контрольной группе, АМАД затенена. *, **, ***: достоверность различий по данному моменту времени между группами: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$

Знаменательно, что влияние повседневных условий на эндогенный компонент суточного ритма САД и ДАД принципиально различно: дневная физическая активность значительно повышает только САД, но не ДАД. Ночной сон, напротив, значительно снижает только ДАД, но не САД (рис. 2).

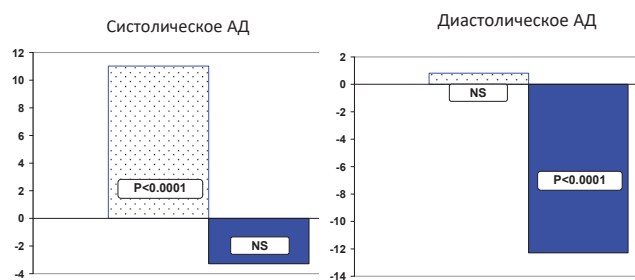


Рис. 2. Влияние повседневных условий на эндогенный компонент суточного ритма систолического и диастолического АД (САД/ДАД) принципиально различно: дневная физическая активность значительно повышает только САД, но не ДАД. Ночной сон значительно снижает только ДАД, но не САД (с изменениями по Gubin et al., 2017). Примечание: средняя разность данных по результатам АМАД и по результатам протокола CR (естественный режим освещения) в фазу активности: светлые столбцы; средняя разность данных по результатам АМАД и по результатам протокола CR (естественный режим освещения) в фазу сна: темные столбцы

Суточный паттерн САД и ДАД также зависит от режима внешнего освещения. Свет оказывает повышающее, прежде всего, САД влияние, более выраженное в фазу привычного сна (рис. 3). Выключение света в вечернее время обуславливает более раннее начало снижения АД и ранее наступление надира АД. При естественном режиме выражены оба ведущих компонента суточной ритмичности АД: 24-часовой и 12-часовой и два пика – вечерний и утренний. При постоянном режиме освещения преобладает эндогенный вечерний пик.

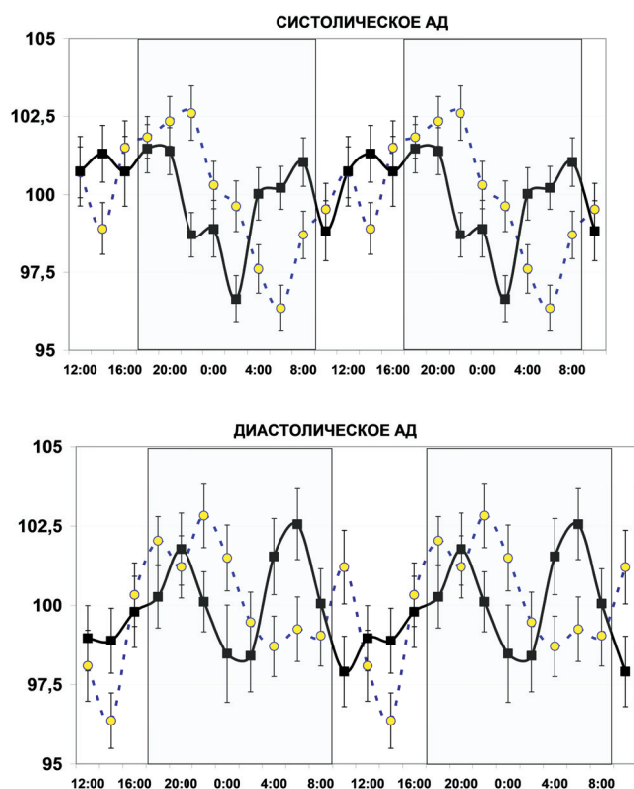


Рис. 3. Эндогенный компонент систолического и диастолического АД (САД/ДАД) при двух режимах освещения (постоянный свет; -●- и естественный режим (свет: 09-17 часов; темнота: 17-09 часов; -■-). Выражен фазовый ответ вечернего пика на свет: выключение света обуславливает более раннее начало снижения САД и ранее наступление надира. При естественном режиме выражены оба ведущих компонента ритмичности: 24-часовой и 12-часовой и два пика – вечерний и утренний. При постоянном режиме освещения преобладает эндогенный вечерний пик. Примечание: данные выражены в % среднесуточного уровня каждого человека для сглаживания индивидуальных различий среднесуточного АД

Исследования последних лет позволили установить особенности эндогенного циркадианного ритма АД (6, 12). Его акрофаза (как САД, так и ДАД), как оказалось, наступает вовсе не в утренние часы, соответствующие максимальному риску сердечнососудистых катастроф, а приходится на вечернее время, наступая на ~ 4-6 часов позднее акрофазы сердечного ритма [6, 12]. Утренний подъем АД предположительно обусловлен влиянием эндогенного ритма симпатoadреналовых механизмов, предвосхищающих

пробуждение и последующим началом двигательной активности. Природа эндогенного ритма АД вечернего типа, однако, остается мало изученной и требует дальнейших целенаправленных исследований генетических и системных механизмов.

Литература

1. Cornelissen G., Halberg F., Pöhlmann L. et al. Circasemiannual chronomics: half-yearly biospheric changes in their own right and as a circannual waveform // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003. T. 57. № SUPPL. 1. P. 45s-54s.
2. Duffy J.F., Dijk D-J. Getting Through to Circadian Oscillators: Why Use Constant Routines? // *J. Biol. Rhythms*. 2002. № 17 (1). P. 4-13.
3. Gubin D., Gubin G., Cornelissen G., Halberg F., Uezono K., Kawasaki T. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging // *In Vivo*. 1997. T. 11. № 6. P. 485-494.
4. Gubin D.G., Cornelissen G., Halberg F. et al. Half-weekly and weekly blood pressure patterns in late human ontogeny // *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae*. 1997. Vol. 70. P. 207-216.
5. Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) – mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy // *World Heart Journal*. 2013. № 5 (4). P. 285-306.
6. Gubin D.G., Weinert D., Rybina S.V., Danilova L.A., Solovieva S.V., Durov A.M., Prokopiev N.Y., Ushakov P.A. Activity, Sleep and Ambient Light Have a Different Impact on Circadian Blood Pressure, Heart Rate and Body Temperature Rhythms // *Chronobiology Int.* 2017. № 34 (5). P. 632-649.
7. Gubin D.G., Weinert D., Solovieva S.V., Durov A.M., Litvinova N.S., Danilova L.A., Prokopiev N.Y., Kartashova E.A. Melatonin attenuates effects of light-at-night on systolic blood pressure and body temperature but does not affect diastolic blood pressure and heart rate circadian rhythms // *Chronobiology Int.* 2018. pending.
8. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernandez J.R. et al. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications // *Am J Hypertens*. 2011. № 4. P. 383-91.
9. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H., Fernández J.R., Mojón A., Portaluppi F. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention // *Sleep Med Rev*. 2017. Vol. 33. P. 17-27. doi: 10.1016/j.smrv.2016.04.001.
10. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries // *Circulation*. 2016. Vol. 134 (6). P. 441-450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
11. Minors D.S., Waterhouse J.M. The use of constant routines in unmasking the endogenous component of human circadian rhythms // *Chronobiol Int.* 1984. Vol. 1 (3). P. 205-16.
12. Shea S.A., Hilton M.F., Hu K., Scheer F.A. Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening // *Circ Res*. 2011. Vol. 108. P. 980-984.
13. Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E., Portaluppi F. Bedtime hypertension chronotherapy: concepts and patient outcomes // *Curr Pharm Des*. 2015. Vol. 21 (6). P. 773-90.
14. Smolensky M.H., Hermida R.C., Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning // *Sleep Med Rev*. 2016. pii: S1087-0792 (16) 00019-8.
15. Stranges P.M., Drew A.M., Rafferty P., Shuster J.E., Brooks A.D. Treatment of hypertension with chronotherapy:

is it time of drug administration? // Ann Pharmacother. 2015. Vol. 49 (3). P. : 323-34. doi: 10.1177/1060028014563535.

16. Watanabe Y., Halberg F., Otsuka K., Cornelissen G. Toward a personalized chronotherapy of high blood pressure and a circadian overswing // Clin Exp Hypertens. 2013. Vol. 35 (4). P. 257-66. doi: 10.3109/10641963.2013.780073.
 17. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиологических наук. 2004. Т. 35, № 2. С. 57-72.
 18. Алескерова Н. Г., Петров И. М., Петрова Ю. А. Анализ структуры антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией проживающих в условиях Крайнего Севера // Медицинская наука и образование Урала. 2012. Т. 13, № 4 (72). С. 109-112.
 19. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Михайлова И. М., Губин Д. Г. Суточные ритмы и вариабельность артериального давления в зависимости от сезонов года у больных артериальной гипертензией в Ханты-мансийском округе // Клиническая медицина. 2004. Т. 82, № 4. С. 22-25.
 20. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г. Ритмы артериального давления и частота сердечных сокращений у лиц с артериальной гипертензией в условиях Крайнего Севера // Клиническая медицина. 2006. Т. 84, № 2. С. 39-44.
 21. Губин Д. Г., Губин Г. Д., Гапон Л. И. Преимущества исполь-
- зования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления // Вестник аритмологии. 2000. № 16. С. 84-94.
 22. Губин Д. Г., Ветошкин А. С., Болотнова Т. В., Данилова Л. А., Пошинов Ф. А., Дуров А. М., Соловьева С. В., Василькова Т. Н., Ушаков П. А. Взаимосвязь суточного профиля, вариабельности и структуры циркадианных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений с хронотипом у вахтовиков Арктики // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 2, № 2 (82). С. 109-113.
 23. Губин Д. Г., Вайнерт Д., Соловьева С. В., Дуров А. М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления // Медицинский алфавит. 2018. Том № 1, № 3. Артериальная гипертензия. С. 20-23.
 24. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г., Гапон Л. И., Пошинов Ф. А., Шипицына Н. В. Преимущества персонализированного подхода к хронотерапии артериальной гипертензии у вахтовиков Ямала // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 1. С. 6-14.
 25. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Дьячков С. М., Губин Д. Г. Прогностическая значимость нарушений хронотипа суточного ритма артериального давления у нормотензивных лиц в условиях вахты на Крайнем Севере // Артериальная гипертензия. 2017. Т. 22, № 1. С. 36-46. DOI:10.18705/1607-419X-2017-23-1-36-46.

Gubin D. G., Weinert D., Solovieva S. V., Rybina S. V., Danilova L. A., Gapon L. I., Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Dyachkov S. M.

ENDOGENOUS BLOOD PRESSURE CIRCADIAN RHYTHM IN NORMOTENSIVE YOUNG ADULTS: HOW IT LOOKS AND HOW IT DIFFERS FROM THE RESULTS OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING

Aim. Comparative study of the endogenous circadian rhythm of blood pressure (BP) depending on the parameters of ambient light and in comparison with the results of Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). Material and methods The endogenous component of BP circadian rhythm was studied using our modification (Gubin et al., 2017) of standard «constant routine» protocol (CR). BP measurements were taken every 2 hours during the 24-hour period in two regimen of ambient light: LD (light-dark, light intensity > 400 lx from 09:00 to 17:00. and < 10 lx from 17: 00 to 09: 00 of the next morning) and LL (constant light > 400 lx during the whole study). The data are compared with the results of the 7-day ABPM of healthy young adults in a regular life with activity period from 07:00 to 23:00 h and sleep from 23:00 to 07:00 h (Control group). Results Endogenous circadian rhythm of BP is still bimodal with a predominance of the evening peak. Prominence of the morning peak, presumably, decreases with a decreasing ambient light signaling, i. e. light intensity. Diurnal physical activity significantly increases only SBP, but not DBP. Night sleep, on the contrary, significantly lowers only DBP, but not the SBP. Conclusions Our study confirms predominance of the evening peak of the endogenous circadian rhythm of BP. The level of motor activity and sleep have a significant impact on the circadian rhythm of BP, however, SBP and DBP in different degree depend on diurnal activity vs. nocturnal sleep in healthy young adults. The nature of the evening endogenous BP circadian rhythm acrophase remains poorly understood and requires purposeful further research to clarify underlying mechanisms.

Keywords: circadian rhythm, blood pressure, heart rate, variability, monitoring, endogenous, students.

Сведения об авторах

Губин Д. Г., ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, г. Томск; e-mail: dgubin@mail.ru.
Вайнерт Д., Университет Мартина Лютера, г. Галле, Германия.
Соловьева С. В., ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.
Рыбина С. В., ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.
Данилова Л. А., ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Гапон Л. И., Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, г. Томск.

Шуркевич Н. П., Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, г. Томск.

Ветошкин А. С., Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, г. Томск; МСЧ ООО «ГАЗПРОМ ДОБЫЧА ЯМБУРГ», Тюменская область, Надымский район, п. Ямбург.

Дьячков С. М. Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАМН, г. Томск.