

На правах рукописи

БОЧКАРЕВ

Михаил Викторович

**АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ У
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ
СЕВЕРА**

14.00.16 - патологическая физиология

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**



Тюмень – 2008

Работа выполнена в Бюджетном учреждении высшего профессионального образования «Ханты-Мансийский государственный медицинский институт»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
Рагозин Олег Николаевич

Официальные оппоненты:

д.м.н., доцент Жданова Екатерина Васильевна,
ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава»;

д.м.н., профессор Степовая Елена Алексеевна, ГОУ ВПО «Сибирский
Государственный медицинский университет Росздрава»;

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава»

Защита диссертации состоится 16 октября 2008 г. в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 208.101.01 при ГОУ ВПО «ТюмГМА Росздрава» по адресу: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «ТюмГМА Росздрава».

Автореферат разослан

« » сентября 2008г

Учёный секретарь
диссертационного совета

Фролова О.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы.

Установлено, что физиологические колебания биологических ритмов имеют сезонную периодичность. Архитектоника биоритмов является уникальной характеристикой индивида (Ashoff J, 1965; Шапошникова В.И., 1991; Dunlap J.C., 2003; Агаджанян Н.А., 2001, 2007, 2008; Радыш И.В., 2005; Dubocovich M., 2006). Десинхронизация биологических ритмов влечет нарушение физиологических процессов и свойств индивидуальности (Аминев Г.А., Трускалов В.В., 1984; Алякринский Б.С., Степанова С.И., 1985; Макаров В.И., 1986; Агаджанян Н.А., Шабатура Н.Н., 1989). Накопленные к настоящему времени экспериментальные факты не вызывают сомнения в существовании эндогенных механизмов формирования сезонных ритмов.

В настоящее время артериальной гипертензией (АГ) в России страдает 39,1% мужчин и 41,1% женщин. Это одно из самых распространённых заболеваний, особенно у работающего населения. Частота заболеваемости на Севере такая же высокая, при этом особенностью АГ является её значительное «омоложение» и быстрое прогрессирование (Поликарпов Л.С., 1981). В г. Ханты-Мансийске распространённость АГ составляет – 48,8%, в Ханты-Мансийском районе – 39,4%. Особенности климатических условий Севера определяются низкими температурами, резкими перепадами атмосферного давления, температур и влажности воздуха, сильными и частыми ветрами, высокой активностью гелиогеокосмических факторов, изменчивостью и значительной напряжённостью магнитного поля Земли (Хаснулин В.И., Вильгельм В.Д. и др., 1999, 2004).

Наряду с этим в отечественных и зарубежных источниках достаточно редко упоминается ещё один важный фактор северных регионов, оказывающий влияние на все аспекты здоровья человека, а именно – изменённый фотопериодизм, то есть «полярные» и «белые» ночи. Он влияет на возникновение и течение соматических заболеваний, способствует различным нарушениям репродуктивной функции, онкопатологии, психопатологическим нарушениям функций человека (Арушанян Э.Б., Губин Д.Г., 2005). С биоритмологических позиций сезонные обострения хронически протекающих заболеваний внутренних органов представляют собой клиническую реализацию дезадаптации организма к условиям, требующим повышенной активности адаптивной системы организма при изменении условий окружающей среды (Комаров Ф.И., Раппопорт С.И., 2004). Классическим маркером нарушений циркадианных ритмов является изменение секреции мелатонина эпифизом. Экзогенный мелатонин применяется для коррекции некоторых из них (Marktl et al., 1997; Заславская Р.М., 2000, 2005). Данные о сезонных вариациях уровня мелатонина в организме человека противоречивы и не носят достоверных отличий,

несмотря на изменение продолжительности светового дня в различные сезоны года (Lewy A., 1980).

В рамках этого направления проблема адаптивных реакций биологических ритмов в сезонном аспекте в условиях Севера исследована без связи с изменениями фотопериодизма. Таким образом, недостаточная освещенность течения артериальной гипертензии в северном регионе, адаптивные изменения биологических ритмов в условиях Севера, а также поиск возможностей коррекции возникающего десинхроноза, обусловили актуальность и выбор темы данного диссертационного исследования.

Цель работы

Изучить адаптивные реакции биологических ритмов показателей сердечно-сосудистой системы у здоровых людей и у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в северном регионе в условиях изменённого фотопериодизма.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние циркадианной организации колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений в периоды «полярных», «белых» ночей, периоды осеннего и весеннего равноденствия у здоровых людей, проживающих в условиях Севера.
2. Выявить нарушения временной организации регуляции артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени в условиях изменённого фотопериодизма.
3. Исследовать содержание эндогенного мелатонина у здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией в условиях сезонных колебаний освещённости и корреляцию с физиологическими проявлениями десинхроноза.
4. Провести математическую оценку внутри- и межсистемного десинхроноза в исследуемых группах.

Научная новизна:

1. Впервые установлено, что циркадианная структура артериального давления (АД) в условиях изменённого фотопериодизма распадается на широкий спектр ультрадианных ритмов, что позволяет выделить биоритмологический вариант АД, характерный для северного региона, так называемую ультрадианную гипертензию.
2. Выявлены различия в реакции амплитуды ритмов в зависимости от уменьшения его периода у контрольной группы и у больных АД.
3. Установлено, что повышение АД в утренние и вечерние часы у больных АД в периоды изменённого фотопериодизма являются результатом интерференции акрофаз ультрадианных ритмов.

4. Сезонные особенности экскреции 6-COMT в условиях Севера характеризуются зимой у здоровых людей физиологической гипермелатонинемией.

5. Впервые на основании амплитудно-фазовых соотношений ритмов выведена формула для оценки степени десинхроноза.

Практическая значимость работы

Получены результаты хронограмм контингента здорового населения, что позволит создать нормативы региональных хронограмм, проводить терапию хронокорректорами на стадии начального десинхроноза, профилируя развитие соматических заболеваний.

Знание временных промежутков с гипо- или гипермелатонинемией позволит корректировать приём экзогенного мелатонина.

Разработанная формула оценки степени десинхроноза может применяться как для оценки исходного индекса десинхроноза, его начальных проявлений, так и для оценки эффективности проводимого лечения.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У здорового контингента населения ХМАО под действием изменённого фотопериодизма возникает напряжение адаптивных систем организма, проявляющееся в нарушении временной организации ритмов артериального давления характерной в некоторые сезоны для больных АГ.

2. Изменение секреции мелатонина в условиях изменённого фотопериодизма, возможно, является важным фактором нарушения временной структуры артериального давления и возникновения межсистемного десинхроноза.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе Ханты-мансийского государственного медицинского института, работе клинично-диагностической поликлиники и кардиологического отделения ОКБ г. Ханты-Мансийска.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 131 источник (из них 51 отечественных и 80 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 13 рисунками и содержит 4 таблицы.

Апробация работы

Основные результаты исследования представлялись и докладывались на 51-й Всероссийской студенческой научной конференции МГМСУ (Москва, 2004), IV Всероссийском симпозиуме с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические

и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине» (Новокузнецк, 2005), межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье подростков и юношества» (Калининград, 2006), окружной научно-практической конференции Окружной клинической больницы «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в кардиологии» (Ханты-Мансийск, 2007), XII Международном симпозиуме «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2007), международном симпозиуме «Актуальные проблемы биофизической медицины» (Киев 2007), V Всероссийском Симпозиуме с международным участием «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине» (Новокузнецк, 2007), Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2007), 8 Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации» (Москва, 2007), Всероссийской научно-практической конференции «50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований» (Санкт-Петербург, 2008).

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 1 статья в журнале, включенном ВАК в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты и методическое оснащение исследования

Группа здоровых: молодые люди без хронических заболеваний 18-25 лет (студенты ВУЗов г. Ханты-Мансийска) 40 человек, средний возраст $20,49 \pm 1,85$ лет. Длительность проживания на Севере $18,54 \pm 4,74$ лет. Из них 23 (57,5%) девушки и 17 (42,5%) юношей.

Пациенты с диагнозом артериальная гипертония 1-2 степени 18 – 45 лет, находящиеся на стандартной антигипертензивной терапии - 68 человек; возраст в этой группе составил $37,45 \pm 13,38$ лет. Среди них группа возраста 18-25 лет составила 37 человек (54,4%). Средняя длительность проживания на Севере $25,36 \pm 13,07$ лет. Среди них 38 (55,88%) женщин и 30 (44,12%) мужчин. Большая часть больных имела АГ 2 ст. - 35 человек (51,47%), АГ 1 ст. - 22 человека (48,53 %).

Верификация диагноза АГ осуществлялась на основании классификации артериальной гипертонии ВОЗ 2004г. Критерии исключения из исследования: наличие недостаточности кровообращения 2 Б-3 стадии, III и IV ФК (по NYHA), злокачественное течение АГ и симптоматические

артериальные гипертензии, нарушения ритма сердца, эндокринные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), ожирение выше 2 степени, алкоголизм и наркомания, онкозаболевания и черепно-мозговые травмы в анамнезе, нарушения сна и психические травмы.

В обследование не включались аборигены Севера и переехавшие на Север в течение первых трех лет проживания.

Обследование включало:

1. Общеклинический минимум для диагностики артериальной гипертонии (липидограмма, моча на МАУ, осмотр офтальмолога);
2. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче методом ELISA;
3. Инструментальные исследования:
 - 3.1. ЭКГ;
 - 3.2. УЗИ сердца и почек;
 - 3.3. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Дизайн исследования

Всем обследованным лицам в соответствии с рекомендациями Объединённого национального комитета по лечению повышенного артериального давления, для адекватной оценки АД, измерения проводились не менее 4 раз в час в дневное время и каждые 30 мин в ночные часы аппаратом «Schiller BR 102» системы суточного мониторирования АД ВРLab и МнСДП-2 производства ООО «Петр Телегин» с определением осциллометрическим методом систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В соответствии с рекомендациями национальной программы NBREP (США, 1990) общее число измерений АД в течение суток было не менее 50. Таким образом, данные СМАД анализировались в случае не менее 85% достоверных измерений. Работа аппарата для СМАД и анализ данных осуществлялись путем подключения к компьютеру и применения программ AccuWin Pro (Version 1.8) и ВРLab (Version 1.2.26)

Все больные с АГ, включенные в исследование, получали терапию следующими группами препаратов согласно Российским рекомендациям по лечению АГ: бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с тиазидными диуретиками или блокаторами кальциевых каналов с достижением целевого уровня АД менее 140/90 мм. рт. ст.

В норме экскреция мелатонина в плазме крови имеет пик в 2-4 ч ночи, и экскрецию его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) оценивали в утренней пробе, что адекватно отражает ночной синтез гормона (Arendt J., 1995, Reiter R.J., 2005). 1 мл мочи отбирали из утренней порции в капсулы Эппендорфа и замораживали при температуре -20°C . Определение проводили методом ELISA на базе лабораторного отделения ОКБ г.Ханты-Мансийска. Оценку биологических ритмов проводили по программе «Косинор-анализ» (Halberg F., 1979, Сорокин А.А., 1980, Bingham C.,

1982). Общую оценку частотной структуры процесса проводили с помощью построения функции спектральной плотности. Для оценки хроноструктуры АД использовали следующие показатели: мезор (статистическая средняя ритма), амплитуда (величина наибольшего отклонения от мезора) и акрофаза (момент времени, соответствующий регистрации максимального значения показателя) суточного ритма.

Для объективной оценки степени внутрисистемного десинхроноза применили индекс десинхроноза (Рагозин О.Н., Бочкарёв М.В., 2005). Статистическая обработка данных исследования проведена с помощью программы Statistica версии 6.0. Вычисляли среднее значение исследуемых величин, среднее квадратичное отклонение, среднюю ошибку. Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента. За достоверную принимали разность средних при $p < 0,05$. Уровень значимости различий рассчитывали с помощью критерия «хи-квадрат» или точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

В норме основные физиологические показатели ритма артериального давления имеют достаточно высокую амплитуду, акрофазу ритма, приходящуюся на послеобеденное время. В субэкстремальных условиях, при воздействии стресс-факторов ритмы изменяются. Наибольшие модификации претерпевают суточные биоритмы при патологических процессах, когда изменяются не только величины амплитуды ритма и мезора, но и смещается акрофаза, в ряде случаев инвертируя биоритм относительно внешних синхронизаторов. Глубина нарушений в известной степени может служить показателем степени тяжести патологического процесса.

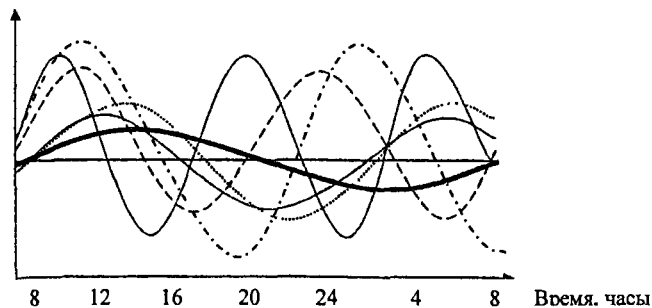


Рис. 1. Спектр полученных ритмов АД у здоровых людей в условиях Севера
 — циркадианный ритм спектр ультрадианных ритмов

В нашем же случае (рис.1) наблюдается изменение амплитуды, дрейф акрофазы циркадианного ритма, снижение МЕЗОРа, появление большого количества ультрадианных составляющих ритма с периодами до 4х часов. Эта картина характерна для всех ритмов исследуемых физиологических показателей.

Особенности хроноструктуры биологических ритмов АД у здоровых людей в течение года

Наличие околосуточных ритмов показателей центральной гемодинамики не вызывает сомнений, и анализ распределения акрофаз ритмов важнейших параметров предполагает их синхронизацию в дневные часы. Отсутствие циркадианного ритма, появление ультрадианных составляющих ритма позволяет говорить о наличии внутренней десинхронизации.

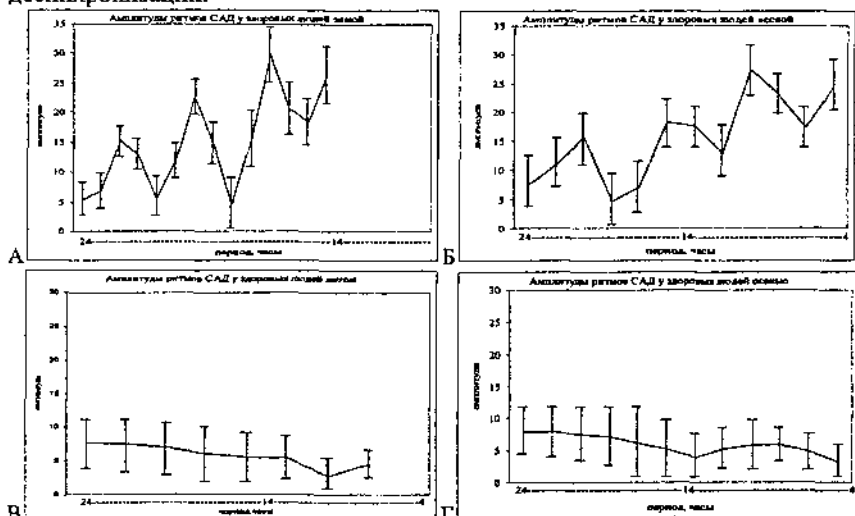


Рис.2. Структуры ритмов САД у здоровых людей зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г)

Спектральный анализ данных суточного мониторинга артериального давления у здоровых людей в течение года показал наличие до 13 ультрадианных составляющих ритма САД с периодами от 20 до 4 часов (рис.2). При отсутствии статистических различий между циркадианном ритмом САД у здоровых людей в течение года, различия наблюдаются в значениях амплитуд ультрадианных составляющих. Ультрадианные ритмы имеют разный вклад, но характерным является увеличение амплитуд ритмов при уменьшении периода зимой и весной.

Летом и осенью у здоровых людей наблюдается другая картина – весь спектр полученных ритмов САД имеет низкую амплитуду. Осенью увеличивается количество ультрадианных составляющих, а величина амплитуды уменьшается с уменьшением периода – от $7,92 \pm 2,66$ до $3,14 \pm 2,96$.

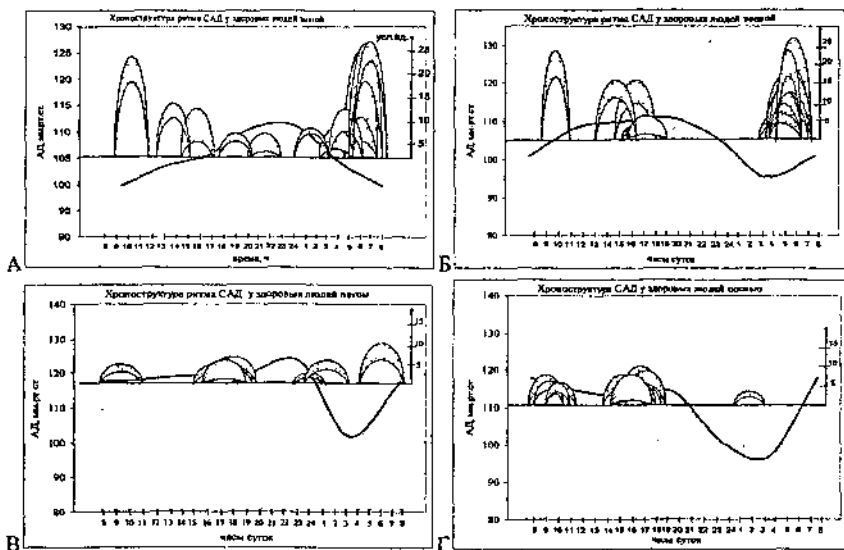
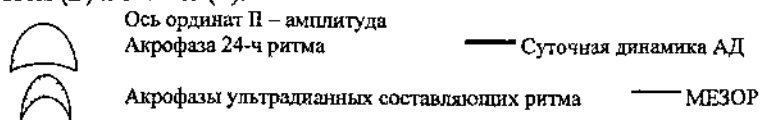


Рис. 3. Хроноструктура ритма САД у здоровых людей зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г).



При графическом анализе суточной динамики САД и хронобиологических характеристик составляющих её ритмов у здоровых людей (рис. 3) выявляются следующие особенности суточного профиля зимой – минимальный уровень САД в утренние часы, с постепенным повышением в течение дня и максимальным уровнем в вечерние часы. Весной суточный профиль отличается более выраженным повышением уровня САД в дневные часы и большим снижением ночью. Летом в дневные часы САД плавно повышается в течение дня, быстро снижаясь ночью. Осенний профиль САД характеризуется стабильным уровнем АД в дневные часы без выраженных колебаний. Сезонные изменения уровня амплитуды циркадианного ритма САД у здоровых людей не имеют статистических отличий, при этом минимальная амплитуда зимой - $5,43 \pm 3,21$, максимальная осенью - $7,92 \pm 3,66$. Отмечается достоверная разница между уровнями САД в зимний и летний периоды в период в интервале от 8 до 24 ч ($p < 0,05$), что может говорить как о более высокой физической активности в летнее время, смещенной на вечерние часы, так и о склонности к гипотонии, характерной для зимнего периода в условиях Севера. При анализе хронобиологических

характеристик ритма САД у здоровых людей зимой (рис 3А) наблюдается дрейф акрофаз циркадианного ритма на вечерние часы: САД – 21 ч 20 мин (17 ч 10 мин – 01 ч 30 мин). Максимальное значение среднесуточного уровня АД совпадает с акрофазой циркадианного ритма.

Зимой и весной акрофазы высокоамплитудных ультрадианных составляющих ритма САД располагаются в утренние часы, летом и осенью их акрофазы совпадают с акрофазой циркадианного ритма

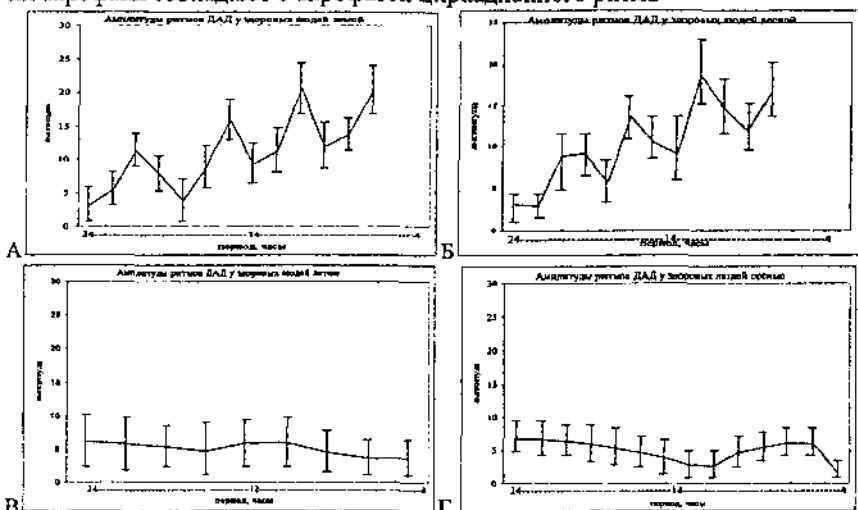


Рис. 4. Амплитуды ритмов ДАД у здоровых людей зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г)

Циркадианный ритм ДАД в течение года (рис. 4) не имеет достоверных изменений, и в сравнении с ритмом САД, значения амплитуд меньше на треть зимой и весной. Максимальный уровень амплитуды циркадианного ритма ДАД осенью - $6,75 \pm 1,86$, а минимальный весной - $3,15 \pm 2,635$. Уровень МЕЗОРа минимальный осенью, максимален летом. При спектральном анализе данных СМАД у здоровых людей в течение года выявляется до 13 ультрадианных составляющих ритма ДАД с периодами до 4 часов (рис.5). Наблюдаются сезонные изменения спектра ритмов, такие же, как и для показателей САД – зимой и весной увеличение амплитуд ритмов при уменьшении периода, летом и осенью большое количество низкоамплитудных ультрадианных составляющих ритма.

Суточный профиль ДАД у здоровых людей (рис. 5) характеризуется наибольшим снижением ДАД в ночные часы осенью ($p < 0,05$). При графическом анализе суточной динамики ДАД и хронобиологических характеристик составляющих её ритмов у здоровых людей (рис 4А) сдвиг акрофазы циркадианного ритма на вечерние часы – 22 ч 14 мин (17 ч 01 мин

– 23 ч 49 мин). Акрофазы циркадианных ритмов в другие сезоны располагаются в полуденные часы.

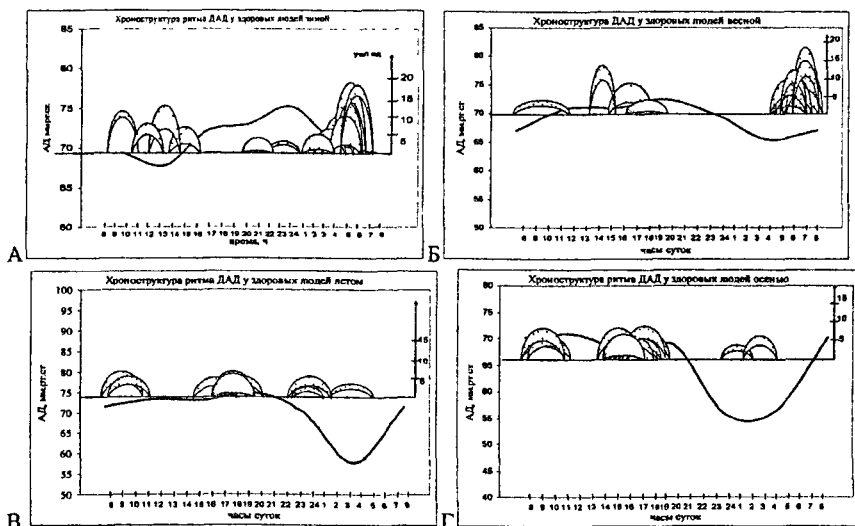


Рис. 5. Хроноструктура ритма ДАД у здоровых людей зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г).

Ось ординат П – амплитуда
Акрофаза 24-ч ритма



— Суточная динамика АД

Акрофазы ультрадианных составляющих ритма — МЕЗОР

Весной повышение ДАД в вечерние часы совпадает с акрофазой циркадианного ритма, сдвинутой также в ночное время. Акрофазы большинства ультрадианных составляющих высокоамплитудных ритмов располагаются в ранние утренние часы. Летом низкоамплитудные циркадианные составляющие ритма с периодами от 24 до 21 ч располагаются в полуденные часы, а ультрадианные - в утренние часы и в течение ночи.

Суточный профиль САД и ДАД в контрольной группе характеризуется смещением максимального уровня АД на вечернее время, в то время как акрофазы циркадианных ритмов располагаются в более ранних временных промежутках, что также является проявлением десинхроноза.

Амплитуда ритма имеет важное биологическое значение, поскольку служит показателем мощности ритма. Установлено, что высокая циркадианная амплитуда показателя обеспечивает стабильность ритма во времени, чем выше амплитуда, тем труднее индуцировать сдвиг акрофаз. Сдвиг акрофазы на вечерние часы и низкая амплитуда ультрадианного ритма зимой свидетельствуют о нестабильности ритмов САД и ДАД зимой.

Изменения ультрадианных составляющих от высокоамплитудных зимой и весной до низкоамплитудных летом и осенью показывают переход в более благоприятные условия.

При анализе суточной ритмики ЧСС зимой, весной и летом у здоровых людей (рис. 6) выявляется до 12 ритмов, при этом амплитуды ритмов увеличиваются с уменьшением периода, как и у показателей САД и ДАД. Осенью уменьшается вклад компоненты ультрадианных составляющих ритма.

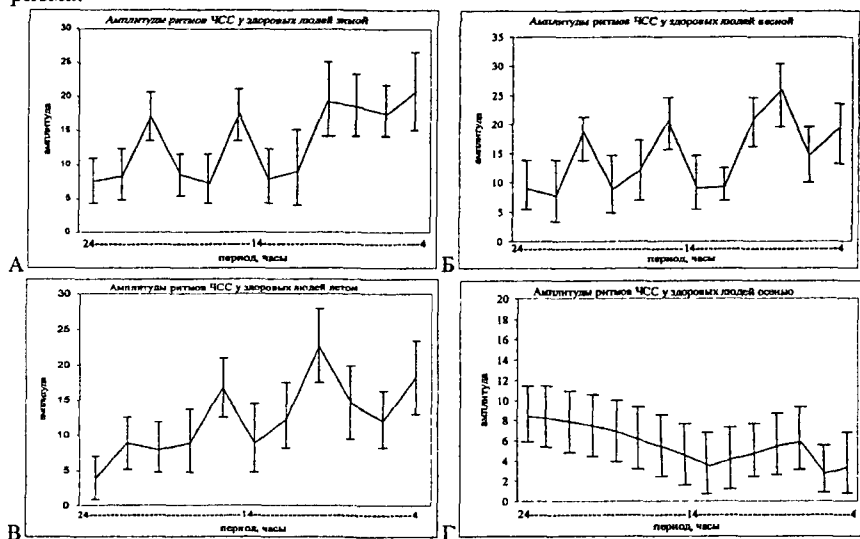


Рис. 6. Амплитуды ритмов ЧСС у здоровых людей зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г)

Зимой происходит смещение акрофазы циркадианного ритма ЧСС здоровых людей (рис. 7) на полуденные часы, что является внутренним десинхронизмом по отношению к САД и ДАД. Ультрадианные составляющие ритма ЧСС зимой и летом располагаются по всей временной оси, преимущественно в утренние часы. Весной и осенью их акрофазы смещаются к акрофазе циркадианного ритма – в полуденные часы. МЕЗОР ЧСС при этом минимальный осенью и летом, максимален весной ($p < 0,05$).

Проведенное исследование структуры ритмов АД у здоровых людей при отсутствии органической патологии выявляет как внутренний, так и внешний десинхронизм исследуемых ритмов, проявляющийся в низкой амплитуде циркадианного ритма, смещении акрофаз САД и ДАД на вечерние часы в зимнее время, увеличении вклада ультрадианных составляющих ритма.

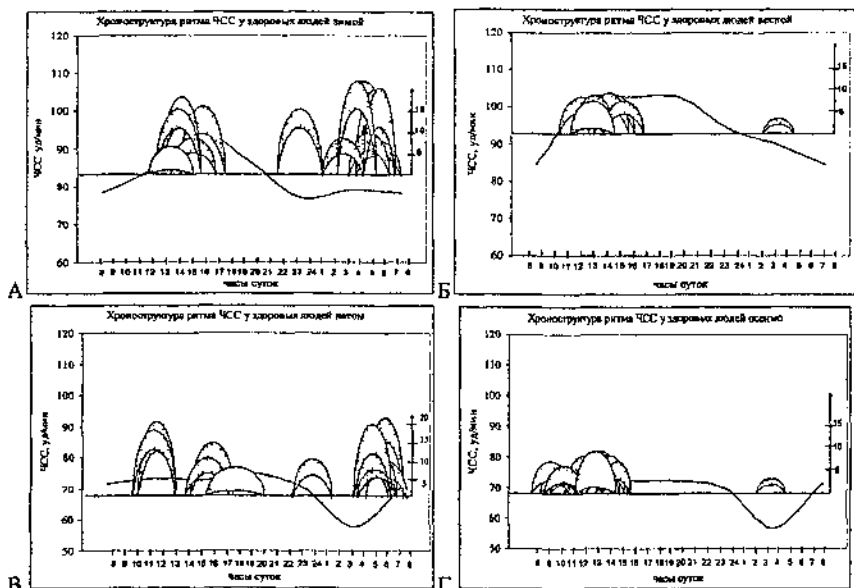


Рис. 7. Хроноструктура ритма ЧСС у здоровых людей зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г)

Ось ординат П – амплитуда
 Акрофаза 24-ч ритма
 Суточная динамика АД
 Акрофазы ультрадианных составляющих ритма
 МЕЗОР

Весной ритмика показателей сердечно-сосудистой системы характеризуется уменьшением амплитуд ультрадианных ритмов с уменьшением величины периода ритма. Лето и осень характеризуются преобладанием низкоамплитудных ультрадианных составляющих ритмов САД и ДАД. Сезонные различия циркадианного ритма ЧСС у здоровых людей выявляются в минимальном уровне МЕЗОРА циркадианного ритма осенью $68,89 \pm 2,33$ уд/мин и повышением до $95,98 \pm 1,36$ уд/мин весной. В структуре ритмов ЧСС в течение года наиболее благоприятным является осень, когда преобладает циркадианный компонент ритма.

Таким образом при анализе ритмов САД и ДАД видно, что у здоровых людей на Севере наблюдается картина «ультрадианной» гипертензии, которая в дальнейшем может перейти в следующую стадию – мезорную гипертензию.

Особенности хроноструктуры биологических ритмов АД у больных АГ в течение года

На фоне терапии у больных АГ достигаются уровни МЕЗОРА менее 140/90 мм. рт. ст., но по структуре ритмов не норма не достигается. При

анализе хроноструктуры ритмов АД у больных АГ выявляются нарушения в виде сдвига акрофазы, уменьшения амплитуды циркадианного ритма и ультрадианные составляющие ритма. Структура ритмов САД характеризуется отсутствием сезонных изменений амплитуды циркадианного ритма. Максимальная амплитуда осенью - $10,18 \pm 6,29$, с уменьшением в два раза зимой до $5,64 \pm 2,4$.

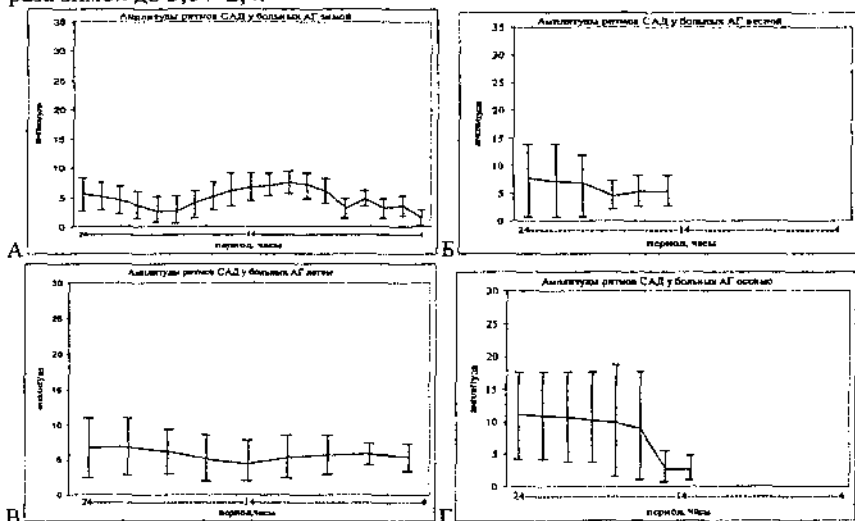


Рис. 8. Амплитуды ритмов САД у больных АГ зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г)

В структуре ритмов происходит уменьшение ультрадианных компонентов ритма (рис. 8) весной и осенью, увеличение их количества зимой и летом. У пациентов с АГ большее количество ультрадианных ритмов, чем в контрольной группе для показателей САД и ДАД, при этом все выявленные ритмы средне- и низкоамплитудные.

Для ритма САД зимой выявляются ультрадианных составляющие ритма с периодами до 4 ч. Они имеют зимой (рис.8А) стабильно низкие амплитуды всех выявленных периодов с недостоверными изменениями от $1,9 \pm 1,7$ до $5,97 \pm 2,33$. Весной (рис. 8Б) в структуре ритма САД у больных АГ выявляется всего шесть ритмов, при этом циркадианный компонент преобладает в структуре за счет максимальной амплитуды $7,44 \pm 3,69$, а при уменьшении периода снижается и амплитуда ритма до $4,53 \pm 2,73$.

При сравнении суточного профиля САД и хронобиологических характеристик ритма САД у больных АГ в зимний и летний периоды (рис. 9). выявлено, что максимальное количество акрофаз циркадианных составляющих располагается в полуденные часы, а низкоамплитудные ультрадианные в утренние и ночные. Сочетания ультрадианных ритмов низкой амплитуды в одном временном промежутке образуют зоны

интерференции, которые и являются возможной причиной повышения реальных цифр АД. Отсутствие повышения реальных цифр АД зимой (Рис. 9А) в 14 часов, несмотря на интерференционный узел из трёх-четырёх ритмов, показывает вторично подчинённое значение ритмов близких к 24 часам на суточные колебания АД у наших пациентов.

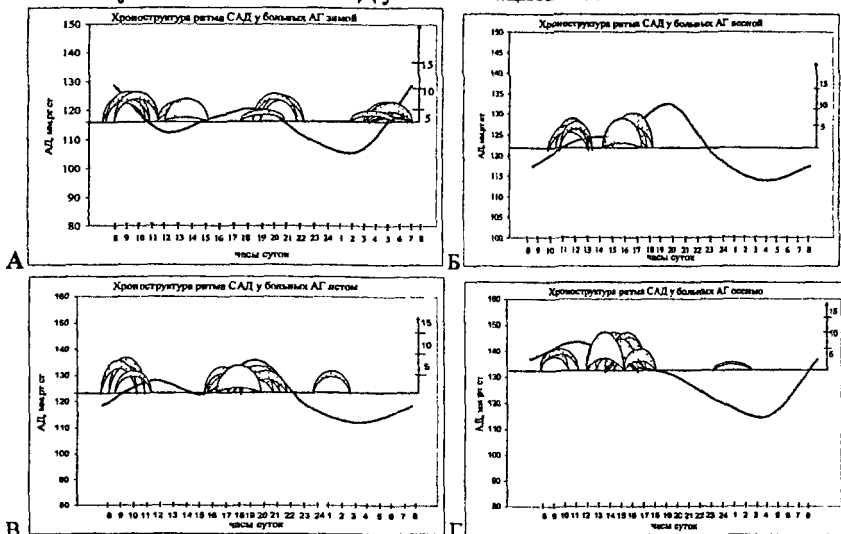
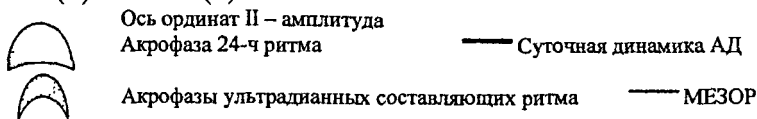


Рис. 9. Хроноструктура ритма САД у больных АГ зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г).



У больных АГ в весенний период (рис. 9Б) наблюдается уменьшение количества ультрадианных составляющих ритмов САД, при этом циркадианные ритмы располагаются в одном временном промежутке в полуденное время, совпадая по временной оси и с повышением АД, ультрадианные ритмы – в утренние часы. Таким образом, весенний период проявляется меньшим десинхронизмом ритмов у больных АГ, чем у здоровых людей.

Для ДАД схожая ритмическая картина с САД, учитывая отсутствие статистических отличий циркадианных ритмов САД и ДАД. Статистических различий хроноструктуры ритмов САД и ДАД летом у здоровых людей и больных АГ не наблюдается. В течение года выявляются ультрадианные составляющие ритма ДАД (рис. 9), наиболее выраженные зимой и наименее – весной. Повышение ДАД весной и осенью (рис. 10) в вечерние часы в

течение суток совпадает с акрофазой циркадианного ритма сдвинутой также на вечерние часы.

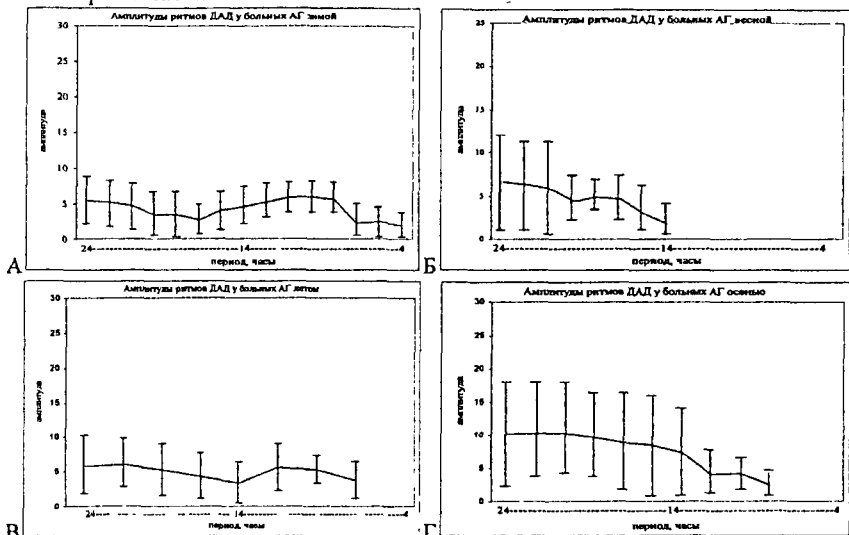


Рис. 9. Амплитуды ритмов ДАД больных АГ зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г)

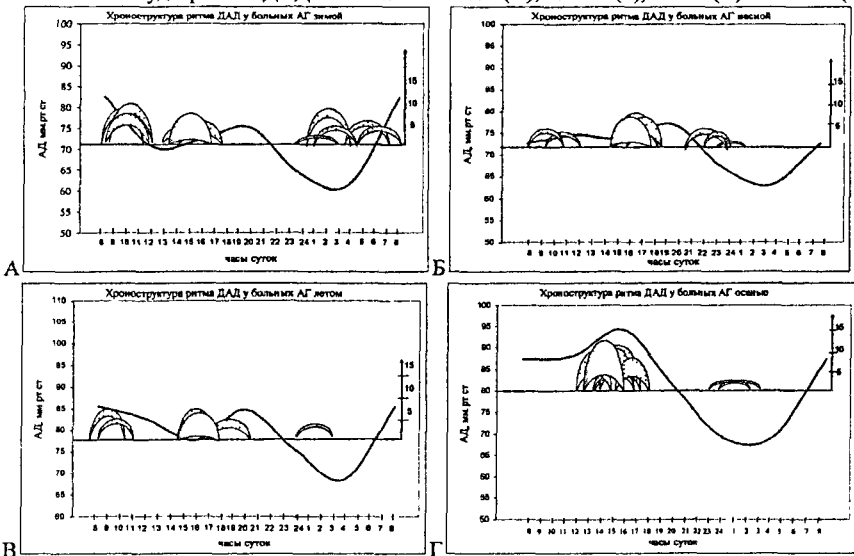


Рис. 10. Хроноструктура ритма ДАД у больных АГ зимой (А), весной (Б), летом (В) и осенью (Г)



Ось ординат П – амплитуда
Акрофаза 24-ч ритма

— Суточная динамика АД



Акрофазы ультрадианных составляющих ритма — МЕЗОР

Наслоение акрофаз ультрадианных составляющих ритма на циркадианные весной и осенью сопровождается повышением цифр АД.

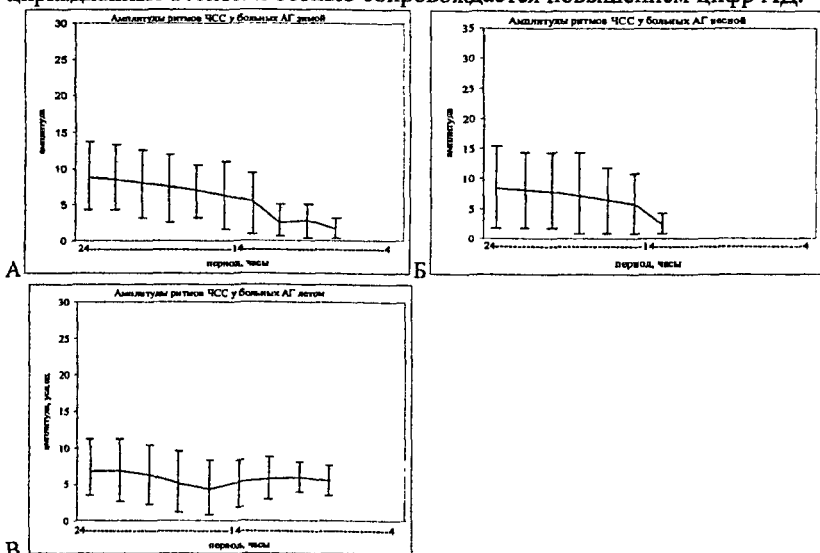


Рис. 11. Амплитуды ритмов ЧСС у больных АГ зимой (А), весной (Б) и летом (В)

При анализе сезонных изменений амплитуд ритмов ЧСС (рис. 11) видно, что в течение года сохраняются низкие амплитуды циркадианного ритма, ультрадианные составляющие – низкоамплитудные и наибольшее влияние оказывают зимой. У больных АГ осенью выявлен всего один достоверный ритм с периодом 8 ч, амплитудой $3,17 \pm 1,59$ и акрофазой в 2 ч 12 мин. Отсутствие достоверного циркадианного ритма ЧСС осенью говорит о снижении фазовой устойчивости на популяционном уровне в данный период, что возникает при «разбегании» акрофаз.

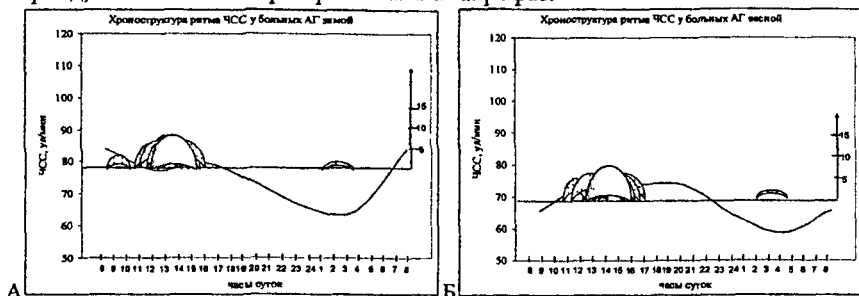


Рис. 12. Хроноструктура ритма ЧСС у больных АГ зимой (А), весной (Б)

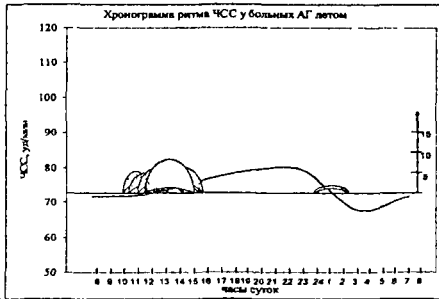


Рис. 12. Хроноструктура ритма ЧСС у больных АГ летом (Г)



Ось ординат П – амплитуда
Акрофаза 24-ч ритма

— Суточная динамика АД

Акрофазы ультрадианных составляющих ритма

— Мезор

При графическом анализе суточной динамики ЧСС и хронобиологических характеристик составляющих её ритмов у больных АГ (рис. 12) выявлено, что в течение года сохраняется стабильная хроноструктура ЧСС вне зависимости от суточных колебаний ЧСС – акрофаза циркадианного ритма располагается на полуденные часы вместе с акрофазами большинства низкоамплитудных ультрадианных составляющих. Это свидетельствует о её меньшей вариабельности.

В летний период для больных АГ наблюдается более выраженный десинхроноз, чем в зимний для САД и ДАД, характеризующийся низкоамплитудными ритмами, разделением их на временной оси по акрофазам в послеобеденное время и утренние часы.

Учитывая полученные данные по выраженности десинхроноза и различным его проявлением в течение года, была составлена формула для оценки степени десинхроноза, учитывающая амплитуду, акрофазу, Мезор и ультрадианные составляющие ритма:

$$\text{Дст.} = \text{УИ} \frac{AT_1 + AT_2 + \dots + AT_n}{K_1 + K_2 + \dots + K_n} M(y + \Delta y)$$

Пояснение модулей: Дст. – степень десинхроноза;

УИ – ультрадианный индекс, определяемый как отношение единицы к количеству достоверно вычисленных ритмов показателя.

АТ – амплитудно-периодный коэффициент, определяемый как отношение амплитуды ритма к его периоду.

$K = d \pm \Delta Ak$ – градиент смещения акрофазы ритма;

d – доверительный интервал акрофазы;

$\Delta Ak = f(x) - f(x + \Delta x)$;

x – исходное (или нормативное) значение акрофазы;
 Δx – величина акрофазы после воздействия стресс-фактора;
 $M(y + \Delta y)$ – величина изменения мезора;
 y – исходный уровень мезора;
 Δy – величина мезора после воздействия стресс-фактора.

Табл.1

Степень десинхронизации в течение года

	осень	зима	весна	лето
САД				
Здоровые	0,79	0,46*	0,61	0,45*
Больные АГ	0,62*	0,22*	0,36	0,42
ДАД				
Здоровые	0,76	0,48	0,55*	0,41
Больные АГ	0,6*	0,25*	0,39*	0,46
ЧСС				
Здоровые	0,75*	0,61	0,47*	0,68
Больные АГ	0,35	0,26*	0,38	0,45*

*- $p < 0,05$ достоверность различий по сезонам внутри каждой группы

По результатам математического определения степени десинхронизации, он проявляется как у здоровых, так и у больных АГ с различной степенью выраженности в течение года. Наиболее благоприятными, учитывая индекс десинхронизации для САД и ДАД у здоровых людей являются осенний и весенний периоды. Максимальная выраженность десинхронизации у здоровых людей для САД характерна в зимний и летний периоды – на уровне 0,46 и 0,45. Степень десинхронизации ЧСС для здоровых людей наименьшая осенью. У пациентов с АГ менее всего десинхронизация САД и ДАД выражен осенью. Наиболее неблагоприятными для пациентов с АГ для САД и ДАД является зимний период, в который индекс десинхронизации составляет 0,22 и 0,25 – что достоверно отличается от показателей здоровых людей. Степень десинхронизации ЧСС больных АГ в течение года остается высокой.

Исходя из полученных данных, относительной нормой можно считать степень десинхронизации от 1 до 0,7;

0,69-0,5 – начальный десинхронизация;

0,49-0,3 – умеренный десинхронизация;

<0,3 – выраженный десинхронизация.

Влияние особенностей фотопериодизма оценивали по циркануальному ритму эпифиза. В связи с биоритмологическим (циркадианным, сезонным) характером деятельности эпифиза с помощью мелатонина прежде всего

должен обеспечивать модуляторную подстройку метаболических процессов к меняющимся в зависимости от времени условиям среды

Нормальный уровень ночной секреции 6-COMT составляет от 0,8 до 40 нг/мл. При анализе уровня 6-COMT выявлено, что в группе здоровых людей его уровень примерно одинаков летом и весной. У контрольной группы уровень 6-COMT составил осенью 23,34±4,25, летом – 31,5±6,47 нг/мл, зимой 42,7±7,54 нг/мл, весной 32,3±7,6 нг/мл. В группе больных АГ – осенью 17,5±5,25, 20,8±5,31 нг/мл летом, 11,3±4,67 нг/мл зимой и 26,7±7,31 нг/мл весной. Достоверные различия зимой между уровнями 6-COMT у больных АГ и группой здоровых людей.

($p < 0,05$).

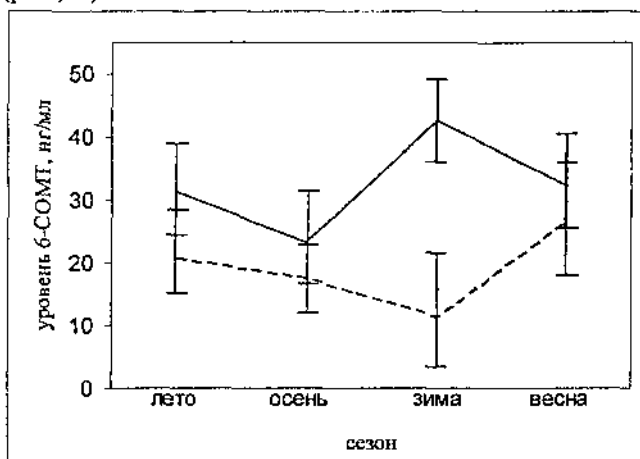


Рис. 13 Динамика уровня ночной секреции 6-COMT в течение года у здоровых и больных АГ
— Здоровые
----- Больные АГ

Полученные данные позволяют говорить о физиологическом повышении уровня 6-COMT в контрольной группе, связанном с естественным уменьшением продолжительности светового дня и увеличением физиологической секреции мелатонина. Это не наблюдается у пациентов с АГ, у которых она может быть нарушена. В летний период, когда секреция 6-COMT должна быть минимальна, его уровень не отличается статистически в исследуемых группах, что может быть связано как с малой выборкой и большим разбросом индивидуальных значений, так и с малым влиянием увеличения освещенности на секрецию мелатонина на Севере в летний период. Учитывая полученные данные можно сделать вывод, что включение в терапию АГ экзогенного мелатонина в качестве хронокорректора будет

наиболее эффективно в зимний период, когда наблюдается снижение его естественного уровня.

ВЫВОДЫ

1. Результаты обследования здоровых жителей ХМАО показывают наличие внутри- и межсистемного десинхронизма биологических ритмов артериального давления, наиболее выраженного зимой и летом.
2. Особенностью хроноструктуры АД у здоровых людей являются многочисленные высокоамплитудные ультрадианные составляющие, а у больных АГ 1 и 2 ст. - низкоамплитудные ультрадианные составляющие ритма.
3. Уровень 6-СОМТ снижается у пациентов с АГ в зимнее время, что может способствовать десинхронизму.
4. Математический метод оценки десинхронизма позволяет объективно оценивать степень выраженности адаптационных и приспособительных систем организма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование спектрального анализа ритмов АД и ЧСС при обследовании контингента здоровых людей позволяет выявлять начальный десинхронизм, что дает возможность донозологической диагностики и ранней профилактики развития АГ.
2. Расчет индекса степени десинхронизма при проведении СМАД позволяет определить степень десинхронизма и в динамике оценивать эффективность хронокоррекции.
3. При диагностике и лечении АГ необходимо определение уровня 6-СОМТ при назначении хронокорректоров.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Способ диагностики десинхронизма индивидуальных биологических ритмов в условиях изменённого фотопериодизма. Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине: сб. научн. тр. IV Всерос. симп. с межд. участием и II Школы – семинара. - Новокузнецк, 2005. - С. 168-171.

2. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Десинхроноз индивидуальных биологических ритмов в условиях изменённого фотопериодизма / О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев // *Болезни цивилизации в аспекте учения В.И. Вернадского: Материалы третьей международной конференции.* - М.: Издательство РУДН, 2005. - с. 284.
3. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Ультранианый вариант течения артериальной гипертензии на Севере в условиях изменённого фотопериодизма / О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев // *Материалы XII Международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации».* - Москва: РУДН, 2007. - с. 353-354.
4. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Эффект интерференции биологических ритмов у больных артериальной гипертензией в условиях измененного фотопериодизма / О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев // *Научный вестник Ханты-Мансийского государственного медицинского института, 2007.* -№ 1-2, С. 79-84.
5. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Особенности биологических ритмов артериального давления у больных артериальной гипертонией в условиях Севера / О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев // *Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине. Сборник научных трудов V Всероссийского Симпозиума с международным участием и III Школы – семинара.* - Новокузнецк, 2007. - с. 79-86.
6. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Особенности патологии сердечно-сосудистой системы в условиях Севера: ультранианная артериальная гипертензия/ О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев // *Материалы международного симпозиума «Актуальные проблемы биофизической медицины».* - Киев, 2007. - с. 143-144.
7. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В., Радыш И.В. Особенности биологических ритмов артериального давления у больных артериальной гипертонией в условиях Севера / О.Н. Рагозин, М.В. Бочкарев, И.В. Радыш // *Вестник РУДН.* - 2007. - №6. - с. 632-634.
8. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В., Сметаненко Т.В. Десинхроноз ритмов артериального давления и функциональная активность эпифиза в условиях измененного фотопериодизма в северном регионе / О.Н. Рагозин., М.В. Бочкарев, Т.В. Сметаненко // *Тез. докл. Всероссийская научно-практическая конференция «50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований»*, СПб, 2008. - с.35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-СОМТ	6-сульфатоксимелатонин
АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИБС	ишемическая болезнь сердца
МЕЗОР (Midline Estimating Statistic of Rhythm)	– статистическая срединная ритма
М	мелатонин
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточный мониторинг артериального давления
ФК	функциональный класс
ХМАО	Ханты-Мансийский автономный округ
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография

БОЧКАРЕВ
Михаил Викторович

14.00.16 - патологическая физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 10 сентября 2008 г.
Усл. печ. л. 1,0 Бумага писчая № 1
Тираж 100 экз. Заказ № 256.
Отпечатано в ОАО «НИИПлесдрев»
г. Тюмень, ул. Одесская, 52А