

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОИСХОЖДЕНИИ ЦИРКАДИАНЫХ КОЛЕБАНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Э. Б. Арушанян

Кафедра фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии

*Представлен обзор сведений о значении циркадианного ритма для деятельности сердечно-сосудистой системы и фармакотерапии при ее нарушении. Рассматриваются также данные об организации центральных механизмов управления циркадианными ритмами в виде супрахиазматических ядер гипоталамуса и эпифиза и оригинальные пути влияния на них с целью дальнейшей оптимизации хронофармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.*

*Ключевые слова:* циркадианный ритм, супрахиазматические ядра, эпифиз, хронофармакотерапия

### CURRENT CONCEPTS OF THE ORIGIN OF CIRCADIAN CHANGES IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

*E.B. Arushanyan*

Stavropol State Medical Academy

*The importance of circadian rhythms for the function of the cardiovascular system and its pharmacotherapy is discussed. The central mechanisms regulating these rhythms at the level of suprachiasmatic hypothalamic nucleus and pineal gland are considered in conjunction with the approaches to modulating their activity for optimization of chronopharmacotherapy of cardiovascular diseases.*

*Key words:* circadian rhythm, suprachiasmatic nucleus, pineal gland, chronopharmacotherapy

Известно, что деятельность сердечно-сосудистой системы, как и любые другие физиологические процессы, испытывает заметные колебания во времени в форме биологических ритмов. Среди множества биоритмов, различающихся по амплитудно-частотным характеристикам, несомненно, жизненно важную роль играют околосоточные, или циркадианные, колебания функций. Опыт современной хронобиологии свидетельствует о том, что учет параметров циркадианных ритмов (ЦР) в клинике внутренних болезней имеет особое значение для понимания патогенетических механизмов и принципов фармакотерапии сердечно-сосудистых расстройств. Поскольку в этой области за последнее время получен ряд новых фактов, имеющих принципиальную клиническую значимость, это побудило обобщить накопленные сведения в настоящем обзоре.

### Циркадианный периодизм в деятельности сердечно-сосудистой системы

С хронобиологических позиций наличие ЦР в работе сердечно-сосудистой системы представляется аксиоматичным положением. У человека и дневных животных максимум отдельных кардиоваскулярных показателей приходится на светлую, активную фазу суточного цикла. Для ночных животных типично обратное положение с подъемом активности в темновой период.

У здоровых людей в дневные часы отмечают более высокую частоту сердечных сокращений, повышенную сократимость миокарда, большую величину артериального давления (АД), усиленную функцию почек. Эти явления определяются нарастанием уже в утренние часы симпатического тонуса, подъемом плазменного уровня катехоламинов, усилением секреторной активности эндокринных желез, активацией ренин-ангиотензиновой системы. К началу дня определенным образом подстраивается и система гемостаза.

Описанная динамика оказывается нарушенной при патологии. Согласно современным эпидемиологическим данным, частота ишемии миокарда и стенокардии, острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной

смерти неравномерно распределяется на протяжении суток. Подобные эксцессы чаще отмечаются в начале дня, реже акрофаза процесса приходится на поздние полуденные или ранние ночные часы. Такой временной паттерн относят за счет суммации ЦР патофизиологических механизмов и цикличности средовых стрессорных факторов, провоцирующих ишемические явления в сердечной мышце. Точно так же циркадианные колебания вегетативного тонуса, ритмов сердца и АД определяют периодический характер кардиальных аритмий [1, 2].

У больных гипертонической болезнью в свою очередь обнаруживают нарушения циркадианного периодизма в обычной динамике АД на протяжении суточного цикла. В прошлом придавали особое значение его подъемам в начале дня, однако в прогностическом отношении теперь считается более ценным учет величины систолического и диастолического АД в ночные часы. По этому критерию различают пациентов с обычной ночной артериальной гипотензией (дипперы) и лиц без снижения или даже с реверсией АД в период сна (нон-дипперы). У последних обычно выше риск гипертрофии левого желудочка, сердечной слабости, инфаркта миокарда, сосудистой деменции, поражения функции почек. Метаболический синдром и сахарный диабет дополнительно утяжеляют картину заболевания. В этом случае нормализация суточного паттерна АД, превращение пациента в диппера обеспечивает задержку дальнейшего прогрессирования патологического процесса, предупреждая формирование цереброваскулярной и ренальной патологии [3, 4].

Немаловажным следует признать и факт наличия ЦР в многокомпонентной системе гемостаза. Повышение в начале дня активности сосудистых, клеточных и плазменных факторов гемокоагуляции, совпадающее со снижением фибринолитической активности крови и усилением агрегации тромбоцитов, увеличивает риск утренних инсультов и инфарктов миокарда, особенно в сочетании с сахарным диабетом [5—7].

Впрочем, для кардиальной патологии, например, может быть характерна не только и не столько строгая при-

уроченность акрофазы обострения ишемии миокарда к определенному времени суток, сколько степень ее миграции. Как было показано в наших прежних исследованиях с использованием вариативности сердечного ритма в качестве маркера положения акрофазы эксцесса, при тяжелых и фармакорезистентных формах стенокардии в первой половине дня существенно возрастает лабильность акрофазы моментов обострения [8, 9].

Даже такое беглое изложение доказательств связи сердечно-сосудистой патологии с нарушением циркадианного периодизма, на наш взгляд, делает очевидной необходимость использования хронофармакотерапевтических подходов к лечению подобных заболеваний. К настоящему времени в этой области накоплен определенный, пока еще достаточно скромный опыт, кратко описываемый ниже.

### **Хронофармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний**

Коль скоро сведения о хронобиологической природе заболеваний сердца и сосудов появились уже сравнительно давно, достаточно долгую историю имеет и их хронофармакотерапия. Преимущественно в 90-е годы минувшего века был с успехом реализован главный постулат любой хронотерапии, согласно которому основная медикаментозная нагрузка должна предшествовать моменту обострения патологии. В соответствии с этим было представлено достаточное число доказательств успешности лечения артериальной гипертензии и стенокардии, ограничения риска витальных кардиальных и сосудистых эксцессов в случае предваряющей лекарственной терапии на протяжении суточного цикла [10]. В частности, для большинства фармакологических средств разных классов установлена общая закономерность: их эффективность оказывается выше при использовании в вечерние часы по сравнению с утренним приемом.

Более новые сведения, полученные в последнюю декаду, в принципе совпадают с таким выводом. В комплексных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что использование блокаторов кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и ангиотензинпревращающего фермента перед сном в отличие от утреннего назначения заметнее снижает систолическое и диастолическое АД. Уменьшается также число пациентов — нон-дипперов, которые чаще переходят в категорию дипперов. Существенно, что при этом заметно снижается экскреция белка с мочой, что указывает на улучшение функции почек. Такой подход уменьшает риск сердечных катастроф, сосудистых поражений головного мозга, глаз, конечностей [11, 12].

Что касается индивидуальной тактики, то она определяется состоянием больного, его фармакочувствительностью и характеристиками лекарственного вещества. Как полагают, гипертензивным дипперам целесообразно принимать препараты и утром, нон-дипперам же следует либо увеличивать вечерние дозировки, либо вообще ограничиться однократным приемом на ночь.

Одинаковая схема применения двух близких  $\beta$ -адреноблокаторов свидетельствовала о том, что если атенолол оказывался при утреннем приеме эффективнее метопролола в отношении систолического АД, то последний превосходил по устойчивости гипотензивного действия на протяжении суток [13]. Разумеется, имеют значение и особенности клеточного механизма действия веществ. Например, при регулярном использовании эффективных доз блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана ослабление гипертензии отчетливее проявлялось в конце дня, антагонист же ионов кальция амлодипин отличался большей стабильностью ответа в течение всего суточного цикла. Впрочем, их комбинация гораздо надежнее действовала при вечернем приеме [14].

Хронотерапевтическую тактику следует использовать также с целью успешного воздействия на систему гемостаза. Так, традиционное (3 раза в сутки) применение дезагреганта аспирина у больных сахарным диабетом и с усиленной гемокоагуляцией оказывалось менее эффективным, чем однократный прием на ночь. Интересно, что у аспирина обнаружена и антигипертензивная активность, связанная с торможением синтеза ангиотензина II и также зависящая от состояния суточного периодизма: при вечернем назначении он гораздо сильнее снижал величину систолического и диастолического АД [6, 15].

С позиций хронобиологии, кроме различий в фармакодинамике отдельных сердечно-сосудистых средств, следует, разумеется, принимать в расчет и особенности их фармакокинетики. Чтобы нивелировать существенные суточные колебания хронокинетики, предлагаются специальные системы доставки препаратов, с помощью которых удастся длительное время поддерживать необходимый уровень лекарственного вещества в крови [13, 16].

Констатируя сегодня определенные успехи хронотерапии сердечно-сосудистых средств, следует признать, что пока они еще далеки от своих реальных возможностей, поскольку базируются скорее на симптоматическом, чем на патогенетическом подходе. А это во многом зависит от недостаточного понимания природы центральных механизмов, обуславливающих ЦР в работе сердечно-сосудистой системы, и тех процессов, которые приводят к дезорганизации околосуточного периодизма.

### **Центральные механизмы управления циркадианными колебаниями кардиоваскулярных функций**

Регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы в околосуточном режиме зависит от целого комплекса механизмов. Ее определяют центральные аппараты управления ЦР, а также вегетативные, прежде всего симпатические, и гормональные влияния. С хронобиологической точки зрения роль первых представляется особенно значимой. К числу подобных мозговых структур относят супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса и шишковидную железу (эпифиз).

**Супрахиазматические ядра.** Открытие в начале 70-х годов минувшего века в головном мозге млекопитающих, в том числе человека, так называемых биологических часов для ЦР в виде СХЯ и расширение знаний о функциональных возможностях эпифиза спровоцировали бурный взрыв научного интереса к этим образованиям. Появившиеся за последнее десятилетие новые факты позволяют с неординарных позиций подойти к трактовке хронобиологии и хронопатологии кардиоваскулярной системы и открывают оригинальные возможности для клинической практики.

СХЯ представляют собой небольшие по размеру парные ядра, располагающиеся в гипоталамусе непосредственно над хиазмой. Понимание их функциональных свойств целиком вытекает из современных данных о морфологической и нейрохимической организации ядер, а также связях с другими мозговыми структурами. Этим вопросам посвящено значительное число работ обзорного характера [17—19], в которых содержатся необходимые ссылки. Вкратце существенная для настоящего обзора информация сводится к следующему.

Прежде всего убедительно доказано, что СХЯ определяют циркадианные колебания большинства физиологических функций. Деструкция обоих ядер, но не соседних образований межучасточного мозга, у экспериментальных животных расстраивает ЦР в работе сердечно-сосудистой системы, моторике, выработке гормонов, экскреции электролитов и т. п. В то же время локаль-

ная электростимуляция СХЯ отражается на положении акрофазы и амплитуде ритма тех же показателей.

Веским аргументом в пользу сформированного позднее представления о пейсмекерных, запускающих ритмику свойствах СХЯ, послужили результаты электрофизиологических исследований с оценкой унитарной активности их нейронов. В опытах на переживающих срезах головного мозга обнаружена тесная зависимость ЦР от фазы суточного цикла. В дневные часы и при выдерживании животных на свету частота импульсной активности нейронов возрастала, в темноте же отмечалось, наоборот, ее снижение. Показана, наконец, автономность такого рода колебаний, поскольку их ЦР сохранялся в клетках гуморально и нейронально изолированных ядер. Тем самым физиологическая роль СХЯ должна была бы уже априори сводиться к генерации циркадианных сигналов и подчинению им деятельности соседних мозговых структур и периферических органов. Это подтверждает серия других доказательств.

Успешная регуляция ЦР оказывалась бы вероятной только в случае наличия у ядер надежных связей с внешним миром и морфофункциональных отношений с окружающими мозговыми образованиями.

Среди афферентных проекций СХЯ особую значимость имеет ретиногипоталамический путь, обеспечивающий ядра информацией о состоянии внешних фотопериодических процессов. Он передает к СХЯ основной поток зрительной импульсации и представлен коллатеральными ганглиозных клеток сетчатки. Повреждение его, как никаких других афферентных путей, сказывается на динамике ЦР в виде сдвига их фазы.

Поправочные афферентные сигналы оптимизируют собственную ритмоорганизующую деятельность СХЯ, направленную на управление циркадианными периодическими процессами за пределами ядер. Чтобы обеспечить ее реализацию, ведущий пейсмекер в процессе управления исполнительными элементами вынужден прибегать к помощи ряда посредников, представленных мозговыми образованиями и гуморальными факторами. Их набор целиком зависит от вида регулируемой функции.

В частности, деятельность сердечно-сосудистой системы контролируется СХЯ по нескольким направлениям. В первую очередь активация ядер обуславливает развитие симпатикотонии в виде роста в дневные часы АД и частоты сердечных сокращений через эфферентные проекции к вегетативным центрам гипоталамуса. Среди прочего это должно определять утренний подъем АД. Согласно недавно полученным сведениям, однако, не всегда следует ожидать однозначности такой реакции. Конечный ответ зависит от того, какие конкретно субпопуляции нейронов активируются в пределах самих, довольно гетерогенных ядер [20].

Посредством прямых и обратных путей СХЯ взаимодействуют также с подкорковыми эмоциогенными структурами (миндалевидным телом, перегородкой, гиппокампом). Это обеспечивает двойственный контроль за эмоциональным состоянием с его активацией у дневных животных на свету и подавлением в темновой период суток. Модуляция эмоциональной реактивности, а также состояния сердечно-сосудистой системы зависит, кроме того, от способности СХЯ контролировать цикл сон—бодрствование.

Уже давно известно, что повреждение СХЯ у животных наряду с нарушением других ЦР заметным образом расстраивает сон. У людей инсомния, как правило, сочетается с нейродегенеративной патологией типа болезни Альцгеймера, которой обычно сопутствует поражение СХЯ. В то же время ритмичная смена состояний сна и бодрствования — достаточный автономный процесс, коль скоро сохраняется у людей при отсутствии внешних дат-

чиков времени [21]. Это лишний раз подчеркивает зависимость сна от активности ведущего пейсмекера.

Секреторная деятельность большинства эндокринных желез демонстрирует периодический характер, в том числе подчиняясь суточному ритму. Со своей стороны плазменные гормоны модулируют активность мозговых структур, участвующих в управлении вегетативной сферой. За слаженную работу констелляции гормонов в ЦР и тем самым ритмичные колебания гомеостаза СХЯ несут непосредственную ответственность, как прямо регулируя функцию эндокринных центров гипоталамуса, так и через контроль за циклом сон—бодрствование [22].

Это обстоятельство следует принимать в расчет, учитывая тесную сопряженность кардиоваскулярных и метаболических процессов. В последние годы представлены доказательства того, что определенная (вентролатеральная) часть СХЯ эффективно контролирует энергетическое обеспечение головного мозга. В суточном режиме, следуя сигналам из СХЯ, колеблются не только моторика и эмоционально-мотивационное, но и пищевое поведение. От состояния последнего непосредственно зависят и циркадианные колебания метаболических показателей.

Как установлено в опытах на грызунах, мобилизация пейсмекерного аппарата обуславливает попеременно запуск и выключение пищевого центра латерального гипоталамуса при параллельном и реципрокном изменении возбудимости центра насыщения в вентромедиальном. Сигналы от СХЯ не только активируют гипоталамический центр голода в темноте у ночных животных, но одновременно снижают активность центра насыщения [23]. Иммунологическое (посредством специфического  $\gamma$ -глобулина) или электролитическое разрушение СХЯ полностью устраняет нормальные ЦР пищевого поведения [24].

Одновременно расстраивается и углеводный обмен. При повреждении СХЯ у ночных грызунов отсутствует обычный подъем плазменного уровня глюкозы в ответ на углеводную нагрузку в световую фазу суток. В частности, не возникает гипергликемический ответ на введение животным дезокси-глюкозы. Вместе с тем сама электростимуляция СХЯ провоцирует гипергликемию, вероятно за счет активации процесса гликогенолиза в печени [25, 26].

Точно так же прямо или опосредованно (через ритмический сдвиг в пищевом поведении) СХЯ вовлекаются в регуляцию жирового обмена. Нейроны СХЯ содержат рецепторы к гормону жировой ткани лептину, за счет которых легко на него реагируют. На срезах СХЯ крыс аппликация лептина меняет электрофизиологические характеристики клеток и гиперполяризует их мембраны. Иными словами, существует обратная регуляция метаболическими факторами крови возбудимости водителя ритма. Вместе с тем повреждение СХЯ нарушает суточный ритм колебаний плазменной концентрации лептина [27, 28].

Расстройства углеводного и жирового метаболизма при недостаточности ритмоорганизующей функции СХЯ могут быть важным источником метаболического синдрома и вторичных кардиоваскулярных нарушений. Они дополняются симпатикотонией и ростом чувствительности к стрессу, описанными нами у крыс после избирательного разрушения СХЯ [29].

Необходимо принимать в расчет и обратную ситуацию, когда первичная устойчивая дизритмия, неизбежно меняющая функциональное состояние СХЯ, служит в дальнейшем предпосылкой для развития сердечно-сосудистой патологии. С такой ситуацией приходится, очевидно, сталкиваться у лиц, страдающих инсомнией, а также у людей, занятых сменным или вахтенным тру-

дом. Учащение у них случаев артериальной гипертензии и ишемии миокарда обычно сочетается с повышенным риском развития сахарного диабета и ожирения [30, 31].

**Супрахиазматические ядра и эпифиз.** Особое место во временной организации деятельности сердечно-сосудистой системы и приспособительного поведения в целом должно принадлежать отношениям СХЯ с шишковидной железой (эпифизом). Дело в том, что эпифиз оказывается едва ли ни самым ведущим звеном для реализации циркадианных сигналов в отношении разных функциональных показателей [32—34].

Согласно современным представлениям, СХЯ почти целиком определяют зависимость эпифиза от состояния внешней освещенности. Сигналы от фоторецептивных элементов сетчатки, поступающие через ретиногипоталамический путь к СХЯ, в дальнейшем при их обязательном участии по сложному полисинаптическому пути направляются к эпифизу. Последним звеном этой цепи служит симпатический нерв, контролирующий эпифизарные секреторные процессы, в частности выработку основного гормона мелатонина. Последняя имеет четкий суточный периодизм: начинается с наступлением темноты, достигает максимума в полночь и купируется на свету. В световую фазу суток на смену секреции мелатонина приходит повышенный синтез его предшественника серотонина.

В организации циркадианных колебаний физиологических функций эпифиз занимает своеобразное положение. Как показано на примере суточного ритма локомоторной активности крыс, он сохраняется у эпифизэктомированных животных, но только в видоизменной форме. В частности, у них на более ранние часы смещена акрофаза ритма, меняются его спектральные характеристики с нарастанием мощности колебательного процесса и ограничением числа короткопериодных флюктуаций [35].

Указанные явления вполне могут определяться высвобожденной активностью СХЯ, поскольку между ними и железой в норме существуют реципрокные отношения. Мелатонин способен вносить определенные поправки в циркадианную дизритмию, в том числе ингибируя разряды нейронов СХЯ через заложенные здесь мелатониновые рецепторы обоих (1 и 2) типов [36—38]. Результатом такой коррекции служит усиление экзогенным гормоном ритма суточной подвижности у стрессированных животных на фоне его исходной дезорганизации. Под влиянием мелатонина фазовый сдвиг ЦР описан и у людей, что в свое время позволило его рекомендовать для борьбы с широким десинхронозом и при сменном характере труда [39].

Образуя с СХЯ единый хронобиологический функциональный блок, эпифиз при помощи мелатонина через модуляцию их деятельности влияет на работу кардиоваскулярных механизмов. Вместе с тем, согласно ряду фактов, эпифизарный гормон обладает способностью и непосредственно воздействовать на функцию сердца и сосудов через заложенные в них мелатониновые рецепторы. Информация по этому вопросу неоднократно суммировалась в ряде обзорных работ [40—42]. Подтверждено наличие у гормона собственной кардиоваскулярной активности, однако при оценке направленности возникающих при этом сдвигов имеются заметные расхождения.

В частности, в опытах на здоровых животных, при изучении у людей представлены аргументы в пользу как вазопрессорных, так и вазодилататорных эффектов мелатонина. Согласно одним сведениям, он способствует явной вазодилатации и артериальной гипотензии. На это указывает расширение изолированных сосудов при перфузии растворами мелатонина, с чем согласуются атрофия сосудистой стенки и уменьшение эластичности

церебральных артерий у эпифизэктомированных крыс [43, 44]. У молодых здоровых женщин повторные приемы гормонального препарата (в дозе 1 мг) несколько понижали АД и пульсовой индекс во внутренней сонной артерии [45].

В то же время имеются доказательства наличия у гормона вазоконстрикторных свойств. Добавление его в инкубационную среду повышало тонус мозговых артерий и усиливало сосудосуживающее действие норадреналина [46]. По нашим наблюдениям, мелатонин (0,1 мг/кг) достоверно не менял различные параметры вариативности сердечного ритма у нестрессированных крыс [47]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у молодых людей обоего пола регуляторное использование гормона (3 мг) не приводило к существенным гемодинамическим сдвигам [48].

Описанная разноречивость может зависеть, разумеется, от множества причин, но главную, на наш взгляд, следует искать в отсутствии исходного патологического фона, необходимого для выявления явных терапевтических возможностей мелатонина при кардиоваскулярной патологии (см. ниже). В свою очередь понимание их природы во многом определяется рядом чрезвычайно интересных фактов, представленных за последние годы, об особенностях организации и управления циркадианным периодизмом.

**Часовые гены и новый подход к пониманию механизмов управления циркадианным периодизмом.** Известно, что электрическая импульсация, клеточный метаболизм и генная экспрессия в нейронах СХЯ обнаруживают хорошо выраженную ЦР как *in vivo*, так и в культуре клеток. Даже отдельные элементы ядер в дисперсной клеточной культуре оказываются весьма эффективными «хронометрами» с четкими околосуточными колебаниями спонтанной ритмики и метаболизма [49].

То, каким образом они объединяются в пределах СХЯ в единый функциональный ансамбль и в дальнейшем передают циркадианные сигналы к исполнительным органам, стало более понятным после недавнего открытия так называемых циркадианных генных часов, или часовых генов, в клетках головного мозга и периферических органов. Их выявление следует признать, пожалуй, самым впечатляющим достижением хронобиологии минувшего десятилетия. Первым часовым геном млекопитающих, клонированным в 1997 г. D. King и соавт. [50], был ген Clock (Circadian locomotor output clock kaput). Позднее выявили экспрессию в СХЯ таких генов, как Period (Per1-3), Cryptochrome (Cry1-3) и Bmal1 (Brain and muscle Arnt-like protein 1).

Как теперь доказано, молекулярный механизм генерации циркадианных временных сигналов складывается из транскрипционных и трансляционных позитивно-негативных петель обратной связи. Базовая модель строится на понимании работы ауторегуляторных петель отрицательной обратной связи, когда белки, продуцируемые определенными часовыми генами, негативно регулируют их собственную транскрипцию. Центральными факторами этой модели служат семейства генов Per1, Per2 и Per3, а также Cry1 и Cry2. Их транскрипция активируется с началом циркадианного дня гетеромерическим комплексом, содержащим белки Clock и Bmal1. У нокаутных линий мышей, лишенных отдельных часовых генов, либо при нарушении частоты транскрипции генов Per и Cry оказывается измененный период ЦР, что находит отражение в нарушении скорости «хода» часов. Кроме того, генетический механизм дополняется формированием внутри СХЯ нейрональных кругов за счет активации нейромедиаторных процессов [51, 52].

Организованная таким образом во времени система часовых генов и нейрональных петель обратной связи определяет синхронность по частоте и амплитуде цирка-

дианных осцилляций в пределах ведущего пейсмекера, превращая его в функционально единый аппарат. Между тем за пределами СХЯ практически во всех органах и тканях также идентифицированы аналогичные часовые гены. Они способны в том числе вполне автономно функционировать в сердечной мышце, гладкомышечных элементах сосудистой стенки, определять активность во времени различных факторов гемостаза [53—55]. В нормальном организме центральный и периферические осцилляторы хорошо синхронизированы во времени, что служит условием стабильности его работы. При болезни это выглядит иначе.

Как полагают, условия для развития патологии может создавать дезорганизация в деятельности часовых генов отдельных частей сердечно-сосудистой системы, среди прочего обуславливая артериальную гипертензию, гипертрофию левого желудочка и сердечную слабость [56, 57]. Одно из доказательств: у мышей-мутантов с избирательным повреждением циркадианных часов кардиомиоцитов отсутствуют обычные суточные вариации в величине АД, падает контрактильная функция миокарда [58]. При локальной патологии возможна даже диссоциация в состоянии часовых генов здорового и пораженного участков ткани. Так, экспрессия мРНК генов *Per1* и *Bmal1* в биоптатах ишемизированной и нормальной сердечной мышцы людей могла оказываться в противофазе [59].

Тем самым первичное нарушение функции генетических часов кардиоваскулярных аппаратов создает условия для ухудшения их согласованной деятельности как между собой, так и с центральным водителем ритма. Это должно вести к формированию внутреннего десинхроноза. Последний может определяться/дополняться и первичными дефектами в осцилляторной миссии самих СХЯ, способствуя более масштабной дезорганизации суточного периодизма и повышению в дальнейшем стабильности сердечно-сосудистых расстройств.

Одновременно следует заметить, что не только изначальное нарушение клеточных механизмов циркадианной системы может приводить к кардиоваскулярным заболеваниям, но возможна и обратная зависимость, когда первичный патологический процесс вызывает неблагоприятные сдвиги в состоянии циркадианных часов, создавая ситуацию порочного круга.

Действительно, у крыс с денервированной синокаротидной зоной первичные гемодинамические нарушения провоцируют дефекты в экспрессии часовых генов (*Per2* и *Bmal1*) СХЯ, а после лигирования коронарной артерии резко угнетают этот процесс в ишемизированных зонах миокарда по сравнению с неишемизированными. У гипертензивных трансгенных крыс TGR-дефекты ренин-ангиотензиновой системы обуславливают ограничение экспрессии циркадианных генов в гипоталамических центрах регуляции системного АД [60—62].

Из приведенных сведений очевидно, что независимо от первопричины сердечно-сосудистые заболевания характеризуются дезорганизацией ЦР в работе разных звеньев кардиоваскулярной системы. Возникающий внутренний десинхроноз может обуславливать развитие патологии или служить ее отнюдь не индифферентным аккомпанементом. При этом патогенетически важным фактором являются негативные сдвиги в состоянии СХЯ и периферических осцилляторов из-за молекулярных нарушений, связанных с отклонениями в работе часовых генов.

**Возможные перспективы.** Такое заключение позволяет, на наш взгляд, прийти к одному практически важному выводу. Для успешной хронофармакотерапии болезней сердца и сосудов нужен пересмотр прежних установок с выработкой нового хронобиологического подхода. В дополнение к существующему хронотера-

певтическому методу, исчерпанному, как представляется, свои возможности (см. выше), сегодня необходимо патогенетически оправданное вмешательство на молекулярном уровне в функцию часовых генов в центре (СХЯ) и на периферии. Упор должен быть сделан на их синхронизацию с последующим устранением патогенетически опасной дизритмии, которая облегчает формирование самой разной, в том числе сердечно-сосудистой, патологии.

Полагаем, что предпосылки для этого инновационного по своей сути подхода уже имеются. На роль универсального синхронизатора разного рода колебательных процессов, как нам представляется, вполне мог бы претендовать эпифизарный гормон мелатонин. Имеется несколько аргументов в пользу этого. Во-первых, мелатонин признается естественным хронобиотиком, способствующим синхронизации биоритмов разного периода [33, 63]. Во-вторых, одна из основных функций гормона сводится к поправочной регуляции активности СХЯ (см. выше). В-третьих, согласно недавно полученным результатам опытов на грызунах, мелатонин вмешивается в экспрессию часовых генов сердечной мышцы и сосудистой стенки, модулируя их ЦР [64, 65].

Следовательно, имеются вполне убедительные теоретические предпосылки для внедрения хронобиотика в клиническую практику. Ранее уже отмечалось, что мелатонин обладает способностью прямо и опосредованно вмешиваться в работу кардиоваскулярных механизмов. Правда, результаты наблюдений за нормальными животными и здоровыми людьми в силу разноречивости, казалось бы, не дают оснований для оптимизма. Тем не менее к настоящему времени представлено достаточно фактов, позволяющих говорить о терапевтических возможностях гормона при борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проведенный анализ экспериментальных и клинических наблюдений не оставляет сомнений, что в условиях модельных состояний и у кардиологических больных использование мелатонина оказывается подчас достаточно успешным. Так, у спонтанно гипертензивных крыс в широком диапазоне доз (1—30 мг/кг) он устойчиво снижал АД, параллельно ограничивая активность ренин-ангиотензиновой системы. На предварительно утомленном изолированном сердце добавление его в перфузионную жидкость демонстрирует ослабление выраженности реперфузионной аритмии, а также постинфарктной дисфункции сократимости миокарда. У интактных животных уже в низкой дозе (0,1 мг/кг) он устранял вызванные стрессом дестабилизацию показателей кардиоинтервалограммы и нарушения сердечного ритма.

Результаты экспериментов совпадают с данными клинических исследований. Например, повторное назначение мелатонина (от 2 до 6 мг перед сном) больным с эссенциальной гипертензией давало отчетливый терапевтический эффект. Происходило постепенно нарастающее в течение нескольких дней снижение в ночные часы как систолического, так и диастолического АД параллельно с нормализацией сна и уменьшением тревожности. Гормональный препарат оказывается также эффективным у людей при ишемических явлениях в сердце, особенно в пожилом возрасте, он также демонстрирует отчетливую противоритмическую активность. Отмечают, кроме того, его потенцирующее влияние на действие некоторых антигипертензивных и антистенокардитических средств. Эти и подобные им сведения исследователи склонны объяснять не только ритмостабилизирующими эффектами мелатонина, устранением циркадианной дизритмии, но, естественно, и другими, в первую очередь антиоксидантными, свойствами [40, 66].

Таким образом, действие эпифизарного мелатонина с теоретических позиций, подкрепленных клиническими данными, можно трактовать как оригинальный, инновационный хронобиологический подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Мы полагаем, однако, что говорить о победе нового метода хронофармакотерапии пока еще рано.

Не только в здоровом организме, но и на фоне патологических состояний эффекты экзогенного мелатонина не всегда совпадают с ожидаемыми результатами. Их вариабельность может определяться множеством переменных факторов — дозой, схемой, временем введения вещества, исходной эпифизарной активностью, фармакологической чувствительностью пациента, его полом и возрастом. Для того чтобы добиться успеха и не дискредитировать препарат, нужна продуманная и хорошо взвешенная тактика. Мелатонин, несомненно, также дополнительно нуждается в более широких рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях.

И тем не менее сам факт существования его препаратов служит чрезвычайно важным прецедентом. Он позволяет надеяться, что со временем по хронобиологическому пути, проложенному сегодня мелатонином, в клинику внутренних болезней придут новые, более эффективные фармакологические средства.

### Заключение

Деятельность сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии обнаруживает выраженные околосоуточные

колебания. Информация о времени обострения заболевания позволяет оптимизировать лечение, предваряя с его помощью момент кардиоваскулярного эксцесса.

Тем не менее основанная на таком подходе современная хронофармакотерапия не всегда успешна, поскольку основывается не на патогенетических принципах. Повышение ее эффективности возможно исходя из природы хронобиологического дефекта, учитывая современное понимание механизмов циркадианного управления работой сердца и сосудов. Лидирующую роль в этом процессе играют супрахиазматические ядра гипоталамуса и функционально сопряженная с ними шишковидная железа (эпифиз). Последняя с помощью своего основного гормона мелатонина организует ритмические процессы на периферии и вносит поправку в активность самого водителя ритма.

Согласно современным представлениям, функция центрального и периферических осцилляторов в структурах сердечно-сосудистой системы, сопряженность в их деятельности зависит от серии часовых генов, идентифицированных в последние годы и представляющих собой молекулярные циркадианные часы. В этой связи для более успешной хронофармакотерапии болезней сердца и сосудов представляется весьма перспективным поиск новых способов фармакологического вмешательства в указанные процессы.

Одним из возможных путей, апробированным уже сегодня, может являться клиническое использование препаратов мелатонина.

### Сведения об авторе:

Арушанян Эдуард Бениаминович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии; e-mail:eduard.arush@mail.ru

### ЛИТЕРАТУРА

1. Portaluppi F., Hermida R. C. Circadian rhythms in cardiac arrhythmias and opportunities for their chronotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 940—951.
2. Portaluppi F., Lemmer B. Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 952—965.
3. Ayola D. E., Hermida R. C., Chavan L. et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *Chronobiol. Int.* 2009; 26: 1189—1205.
4. Hermida R. C., Ayola D. E., Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for chronotherapy and hypertension. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 904—922.
5. Заславская Р. М. Суточные ритмы свертывающей системы крови в норме и патологии и проблемы терапии. М.: Квартет; 1994.
6. Заславская Р. М., Тулемисов Е. У. Коррекция нарушений циркадианной организации гемокоагуляции у больных сахарным диабетом 1-го типа на фоне хронотерапии аспирином. *Клин. мед.* 2008; 86: 17—23.
7. Haus E. Chronobiology of hemostasis and interferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv. Drug Deliv. Res.* 2007; 59: 966—984.
8. Арушанян Э. Б., Шамлиян Т. А. Выявление суточных колебаний эффективности фармакотерапии больных ишемической болезнью сердца с помощью кардиоинтервалографии. *Экспер. и клин. фармакол.* 1996; 59: 24—26.
9. Шамлиян Т. А., Арушанян Э. Б. Прогностическое значение синхронности сдвигов показателей вариационной пульсометрии при лекарственной терапии больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1994; 34: 98—99.
10. Арушанян Э. Б. Хронофармакология. Ставрополь; 2000.
11. Lemmer B. The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease — from mice and man. *Pharmacol. Ther.* 2006; 111: 629—651.
12. Smolensky M. H., Hermida R. C., Ayala D. E. et al. Administration time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press. Monit.* 2010; 15: 173—180.
13. Sarafidis P., Bogojevic Z., Basta E. et al. Comparative efficacy of two different beta-blockers on 24-hour blood pressure control. *J. Clin. Hypertens.* 2008; 10: 112—118.
14. Hermida R. C., Ayala D. E., Fontao M. J. et al. Chronotherapy with vaksartan/amlodipine fixed combination improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol. Int.* 2010; 27: 1287—1303.
15. Hermida R. C., Ayala D. E., Calvo C. Aspirin administered at bedtime, but not awaking, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 975—983.
16. Nayak U. J., Shavi G. V., Nayak Y. et al. Chronotherapeutic drug delivery for early morning surge in blood pressure: a programmable delivery system. *J. Control. Release* 2009; 136: 125—131.
17. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма. В кн.: Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. (ред.) Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада; 2000: 50—64.
18. Klein D. S., Moore R., eds. *Suprachiasmatic nucleus*. Oxford: Oxford Univ. Press; 1991.
19. Weaver D. R. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J. Biol. Rhythms.* 1998; 13: 100—112.
20. Biaggioni I. Circadian clocks, autonomic rhythms and blood pressure dipping. *Hypertension* 2008; 52: 797—798.
21. Dijk D. J., Czeisler C. A. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostasis to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves and sleep spindle activity in humans. *J. Neurosci.* 1995; 15: 3526—3538.
22. Reppert S. M., Weaver D. R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002; 418: 935—941.
23. Mieda M., Williams S. C., Richardson J. A. et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable pacemaker. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 12150—12155.
24. Nagai K., Mori T., Nakagawa H. Application of an immunological technique to behavior studies: Anti-suprachiasmatic nucleus gamma-

- globulin-induced loss the circadian rhythm. *Biomed. Res.* 1982; 3: 294—302.
25. **Cailotto C., van Heijningen C., Habold C.** et al. Daily rhythms in metabolic liver enzymes and plasma glucose require a balance in the autonomic output to the liver. *Endocrinology* 2008; 149: 1914—1925.
  26. **Nakagawa H., Okumura N.** Coordinated regulation of circadian rhythms and homeostasis by the suprachiasmatic nucleus. *Proc. Jpn Acad. Ser. B* 2010; 86: 391—408.
  27. **Inyushkin A. N., Blumbra G. S., Dyball R. E.** Leptin modulates spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus. *J. Neuroendocrinol.* 2009; 21: 705—714.
  28. **Kalsbeek A., Fliers E., Roijjn J. A.** et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology* 2001; 142: 2677—2685.
  29. **Бейер Э. В., Попов А. В., Арушанян Э. Б.** Роль супрахиазматических ядер гипоталамуса в изменении чувствительности животных к стрессу. *Рос. физиол. журн.* 1999; 85: 372—378.
  30. **Ruger M., Scheer F. A.** Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev. Endocrinol. Metab. Dis.* 2009; 10: 245—260.
  31. **Van Cauter E., Holmback U., Knutson K.** et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm. Res.* 2007; 67: 2—9.
  32. **Арушанян Э. Б.** Эпифиз и организация поведения. *Успехи физиол. наук* 1991; 22: 122—141.
  33. **Арушанян Э. Б.** Уникальный мелатонин. Ставрополь; 2007.
  34. **Zawilska J. B., Skene D. J., Arendt J.** Physiology and pharmacology of melatonin in relation of biological rhythms. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61: 383—410.
  35. **Арушанян Э. Б., Попов А. В.** Особенности организации ритма циркадианной подвижности крыс после удаления эпифиза. *Журн. высш. нервн. деят.* 2006; 56: 345—348.
  36. **Арушанян Э. Б.** Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом — функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения. *Журн. высш. нервн. деят.* 1996; 46: 15—22.
  37. **Venargoch E. E.** Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interaction and clinical correlations. *Neurology* 2008; 71: 594—598.
  38. **Goldman B. D.** Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J. Biol. Rhythms* 2001; 16: 283—301.
  39. **Arendt J.** Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman & Hall; 1994.
  40. **Арушанян Э. Б., Мастягина О. А.** Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции. *Экспер. и клин. фармакол.* 2008; 71: 65—71.
  41. **Малиновская Н. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И.** и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. В кн.: Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. и др. (ред.). Мелатонин в норме и патологии М.: Медпрактика; 2004. 85—101.
  42. **Scalbert E., Guardiola-Lemaitre B., Delagrangre P.** Melatonin and regulation of the cardiovascular system. *Therapie* 1998; 53: 459—465.
  43. **Regrigny O., Dupuis F.** Cerebral arteriolar structure and function in pinealectomized rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 1476—1480.
  44. **Weekley L. B.** Pharmacological studies on the mechanism of melatonin-induced vasorelaxation in rats aorta. *J. Pineal Res.* 1995; 19: 133—138.
  45. **Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M.** et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women. *J. Pineal Res.* 1997; 22: 16—19.
  46. **Vondeputte C., Giummely P., Atkinson J.** et al. Melatonin potentiates NE-induced vasoconstriction without augmenting cytosole calcium concentration. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 420—425.
  47. **Бейер Э. В., Арушанян Э. Б.** Влияние мелатонина и диазепам на вариативность сердечного ритма у нормальных и стрессированных крыс. *Экспер. и клин. фармакол.* 1997; 60: 40—43.
  48. **Octavio Y. A., Yakubovicz S., Perz-Gonzales Y. E.** Melatonin and cardiovascular parameters in young healthy people. *Chronobiol. Int.* 1997; 14: 127.
  49. **Welsh D. K., Takahashi J. S., Kay S. A.** Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72: 551—577.
  50. **King D. P., Zhao Y., Sagoram A. M.** et al. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 1997; 89: 641—653.
  51. **Hastings M., O'Neill J. S., Maywood E. S.** Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J. Endocrinol.* 2007; 195: 187—198.
  52. **Kalsbeek A., Perrau-Lenz S., Buijs R.M.** A network (autonomic) clock outputs. *Chronobiol. Int.* 2006; 23: 521—535.
  53. **Durgan D. J., Young M. E.** The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circ. Res.* 2010; 106: 647—658.
  54. **Peirson S. N., Butler J. N., Duffield G. S.** et al. Comparison of clock gene expression in SCN, retina, heart, and liver of mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 351: 800—807.
  55. **Takeda N., Maemura K., Horie S.** et al. Thrombomodulin is a clock-controlled gene in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 3261—3267.
  56. **Rudic R. D., Fulton D. J.** Pressed for time the circadian clock and hypertension. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107: 1328—1338.
  57. **Sole M., Martino T. A.** Diurnal physiology: core principles with application to the pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of myocardial hypertrophy and failure. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107: 1318—1327.
  58. **Bray M. S., Shaw C. A., Moore M. W.** et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism and gene expression. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294: H1036—H1047.
  59. **Leibetseder V., Humpler S., Svoboda M.** et al. Clock genes display rhythmic expression in human hearts. *Chronobiol. Int.* 2009; 26: 621—636.
  60. **Kung T. A., Egbejimi O., Cui J.** et al. Rapid attenuation of circadian clock gene oscillations in the rat heart following ischemia-reperfusion. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007; 43: 744—753.
  61. **Li H., Sun N. J., Wang J.** et al. Circadian expression of clock genes and angiotensin II type I receptors in suprachiasmatic nuclei of sino-aortic-denervated rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2007; 28: 482—492.
  62. **Monoslkova J., Herichova I., Mravec B.** et al. Effect of upregulated rennin-angiotensin system on Per2 and Bmal1 gene expression in brain structures involved in blood pressure control in TGR (mREN-2)27 rats. *Brain Res.* 2007; 1180: 29—38.
  63. **Arendt J., Skene D. J.** Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 25—39.
  64. **Dominiguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., C. Sanchez-Sanchez J.** et al. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J. Pineal Res.* 2010; 49: 14—22.
  65. **Zeman M., Szantova K., Stebelova K.** et al. Effect of rhythmic melatonin administration on clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus and the heart of hypertensive TGR (mREN2)27 rats. *J. Hypertens.* 2009; 27; (Suppl.): S21—S26.
  66. **Simko F., Pechanova O.** Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertensive treatment. *J. Pineal Res.* 2009; 47: 127—133.

Поступила 12.11.10