

УДК 616

<sup>1</sup>Л.Ж. Гумарова\*, <sup>2</sup>Ж. Корнелиссен, <sup>1</sup>А.А. Мадиева<sup>1</sup> Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан  
<sup>2</sup> Хронобиологический центр Халберга, университет Миннесоты, Миннеаполис, США

### Хронобиологическая диагностика нарушений variability гемодинамических показателей

Описана хронобиологическая оценка гемодинамических показателей по программе Сфигмохрон. При сочетании параметрических и непараметрических методов анализа суточного профиля АД выявляются аномалии, которые невозможно определить при однократных измерениях. В статье показаны погрешности односуточного анализа гемодинамики и преимущество ее недельного мониторинга.

**Ключевые слова:** артериальное давление, гемодинамика, мониторинг

L.Zh. Gumarova, Zh. Kornelissen, A.A. Madieva

#### Chronobiologica diagnostics of variability hemodynamic parameters

This paper describes the chronobiological assessment of the automatic around-the clock measurements of blood pressure and heart rate (ABPM) by sphygmochron program, consisting of parametric and non-parametric assessments. Chronobiologically ABPM analysis finds some anomalies that can not be determined with a single, casual measurement of BP and HR. The paper shows the errors that could be done by the one-day analysis of ABPM and the benefit of its weekly monitoring.

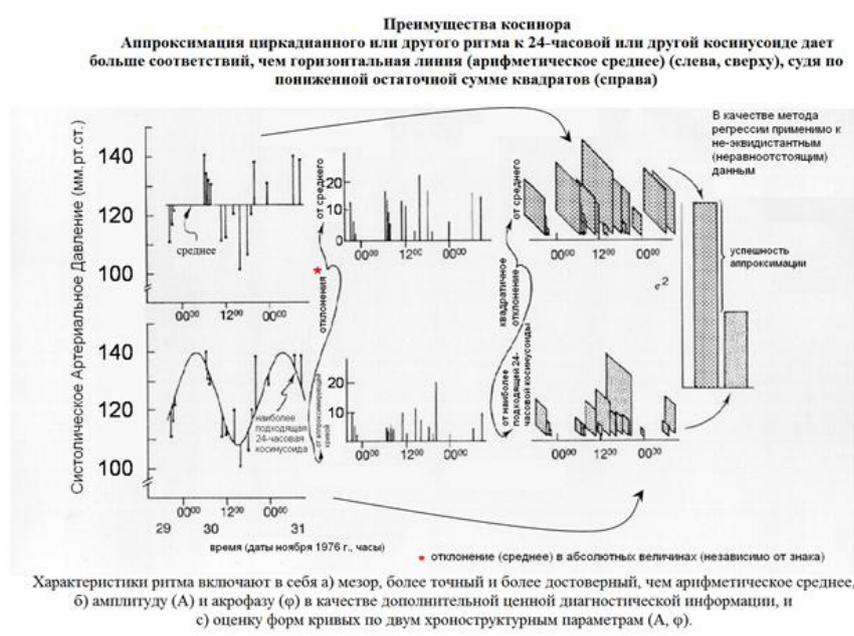
**Keywords:** arterial pressure, hemodynamics, monitoring.

Записи автоматизированного суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), полученные в клинической практике, были использованы для определения временно-специфичных пределов нормального диапазона значений, рассчитанных как 90% прогнозируемые пределы значений, с учетом пола и возраста [1]. Данные проанализированы с использованием программы сфигмохрон [2, 3, 4], включающей в себя параметрические и непараметрические тесты. Двухкомпонентная модель, состоящая из косинусоиды с ожидаемыми периодами 24 и 12 часов, параметрически, методом наименьших квадратов (рис.1), подбирается в соответствии с данными (рис.2), оценивает мезор (M), 24-часовую и 12-часовую удвоенные амплитуды (2A), а также акрофазы (φ) [5-7].

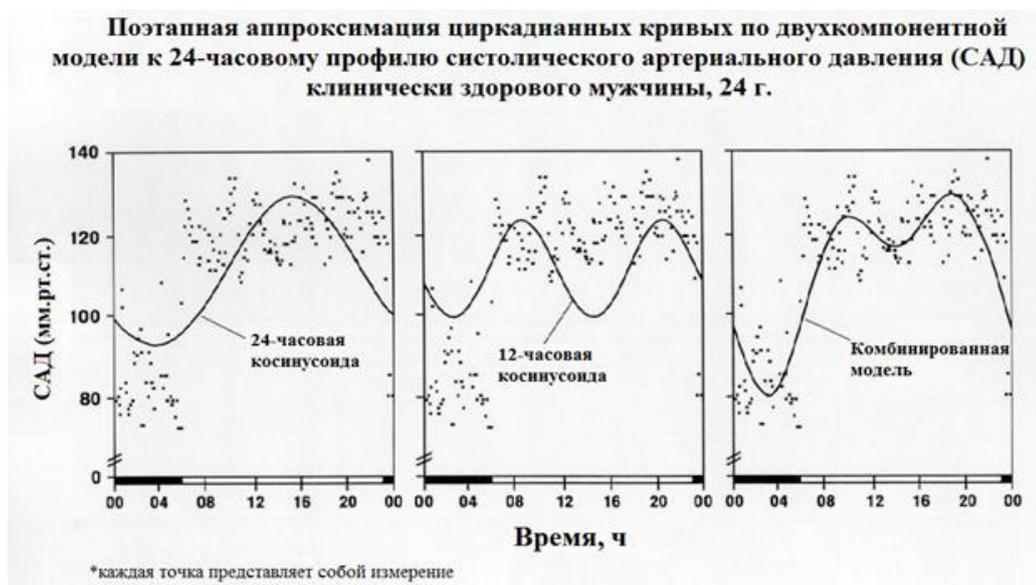
Нормальные диапазоны значений, также рассчитанные как 90% прогнозируемые пределы значений отдельно для мужчин и женщин в различных возрастных группах, были выведены для M, 2A и φ по данным клинически здоровых лиц. Эта модель обычно дает хорошее приближение

к реальной кривой динамики АД: снижение во время отдыха, небольшое увеличение примерно в середине сна, которое сопровождается более быстрым ростом к моменту пробуждения, снижением после приема пищи, более очевидным по мере увеличения возраста, а также вечерним медленным снижением АД, см. рис. 3 [8].

При непараметрическом анализе суточного профиля АД путем численного интегрирования определяют процент времени превышения («индекс времени»), площадь под кривой избыточного давления («индекс площади») и момент времени наибольшего превышения АД, рис.4. В дополнение к диагнозу мезорной гипертензии, отклонения от хронобиологических нормативов приводят к постановке диагнозов либо амплитудной гипертензии (когда удвоенная 24-часовая амплитуда АД является чрезмерной), либо экфазии (когда 24-часовая акрофаза (φ) ритма АД находится вне допустимых пределов, хотя 24-часовая φ ЧСС является приемлемой). Эти состояния, наряду с повышенным пульсовым давлением (выше 60 мм рт.ст.) и недостаточной variability сердечного ритма (стандарт-



**Рисунок 1** – Иллюстрация принципа наименьших квадратов, лежащего в основе расширенного косинор-метода



**Рисунок 2** – Аппроксимация двухкомпонентной моделью данных систолического артериального давления (САД).

ное отклонение ЧСС <7,5 уд/мин), представляют собой **аномалии** variability гемодинамических показателей (АВГП), если они обнаруживаются в течение одного или нескольких дней. Если такие отклонения подтверждаются на протяжении повторяющихся недельных записей АД в отсутствие постоянной нагрузки [4], их называют **нарушениями** variability гемодинамических показателей (НВГП). Любые два или более одновременно наблюдающихся

НВГП расценивают как **синдромы** нарушенной variability гемодинамических показателей (СНВГП).

**Результаты исследований:** Были проанализированы данные мониторинга АД у 28 практически здоровых людей (5-х мужчин и 23-х женщин в возрасте 39-74 лет). Данные собраны на протяжении 6 суток (в 2 случаях) или 7 суток (в 26 случаях) и анализировались в целом и по отдельным суткам для того, чтобы опреде-

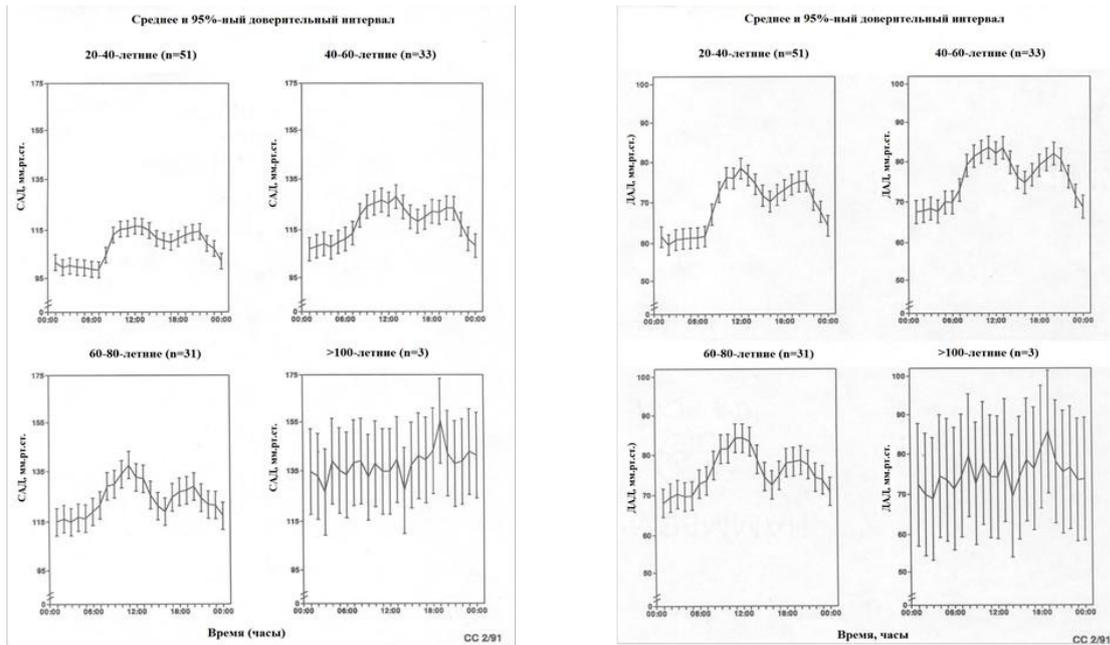


Рисунок 3 – Суточные профили систолического (слева) и диастолического (справа) артериального давления в четырех возрастных группах.

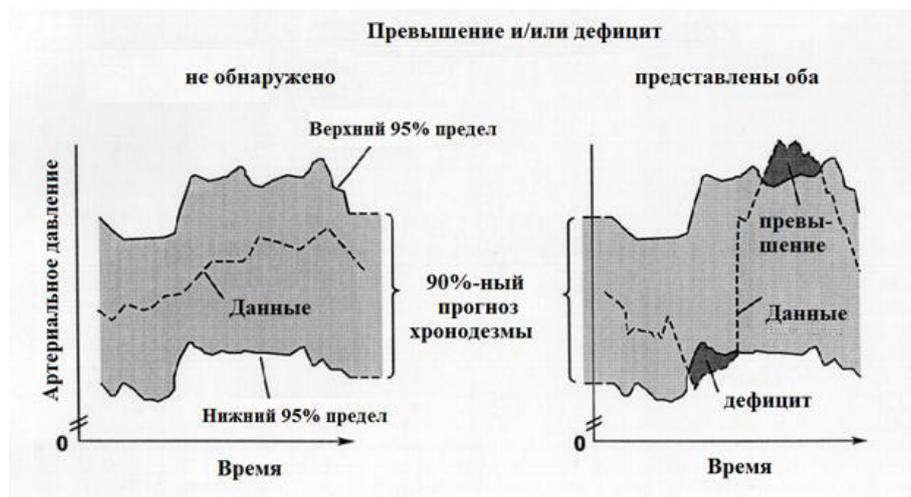


Рисунок 4 – Непараметрический подход к оценке артериального давления.

лить частоту появления нарушений и степень воспроизводимости результатов от одного дня к другому. Среди всех 28 записей, по крайней мере одна АВГП обнаружена как минимум в один из дней у всех испытуемых. У тринадцати человек, не имевших отклонений суммарных показателей, в 1 – 3 суточных записях были обнаружены АВГП. Из оставшихся 15 пациентов только одна женщина не имела отклонений при анализе регистрограммы в целом, но у нее наблюдались не менее одной АВГП в течение 6 из

7 суток, ее суммарные сфигмохрон и циркадианные профили систолического и диастолического АД показаны на рис.5. У остальных 13 человек обнаружено по меньшей мере по одной АВГП в течение 4 и более дней; показатели их суммарного сфигмохрона не соответствовали норме, табл. 1. Три человека с отклонениями в суточных профилях в течение всех 7 дней также имели не соответствующие норме суммарные показатели 7-дневного мониторинга АД. У одного из них отмечена только систолическая амплитуд-

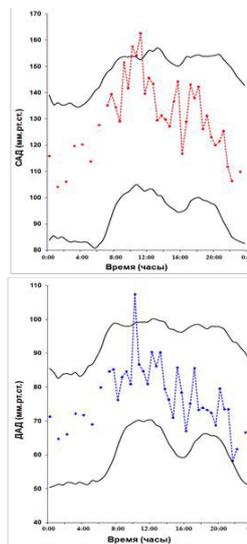
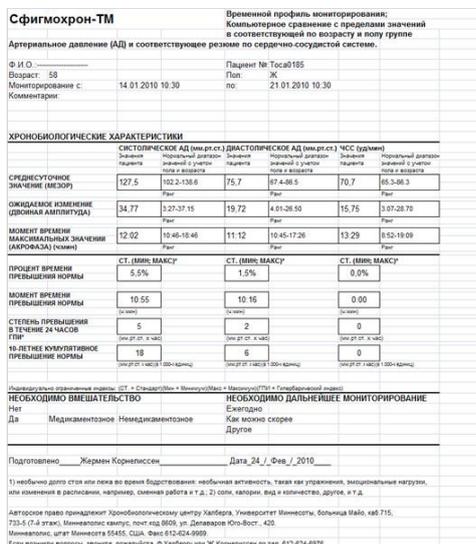
**Таблица 1** – Количество дней с как минимум одной АВГП должно быть дополнено степенью тяжести АВГП по каждому дню и в целом\*

Количество суток с АВГП	Число (n) обследованных, имеющих АВГП	Число (n) пациентов, имеющих АВГП при общем анализе за весь период (~неделю)		Комментарии
		Не имеют АВГП при общем анализе	Имеют АВГП при общем анализе	
0	0			
1	3	3	0	
2	8	8	0	
3	2	2	0	
4	6	4	2	1 АВГП (САГ)
5	4	2	2	1 (ДАГ); 1 (САГ) & (ДАГ)
6	1	1	0	
7	4	0	4	1 (САГ); 3 пациента с тремя другими АВГП**

Примечание: \*можно иметь 6 дней с АВГП и никаких аномалий в общей записи (строка 7), это позволяет предположить, что недостаточно учитывать только длительность аномалий, следует определять также степень аномалии. Непрерывная запись с автоматическим анализом, проводимая изо дня в день, из недели в неделю, рекомендуется в любом случае, поскольку надежный, удобный монитор теперь значительно уменьшен в размерах и является доступным в хронобиологической практике, направленной на мониторинг состояния здоровья, включая исследования психических и других нагрузок, и полезной для медицинских исследований и для мониторинга действия факторов окружающей среды, в том числе солнечной активности.

\*\* 1 пациент с С-МГ, ВПД и С-ВЦА и 1 – с С-МГ, ВПД и ДВСР.

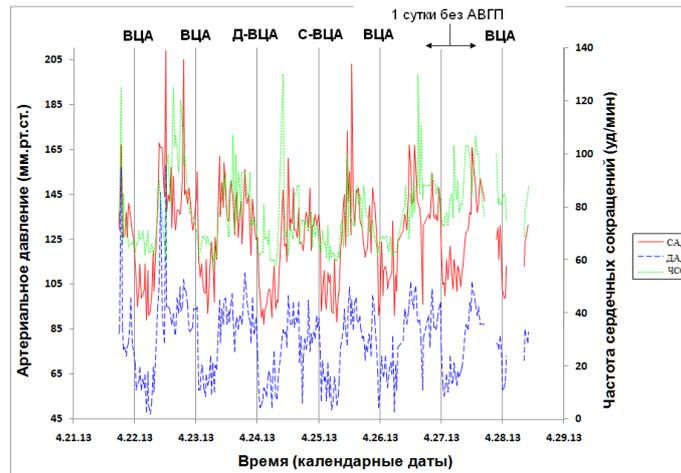
АВГП: аномалии variability гемодинамических показателей; С – (систолическое); Д – (диастолическое); МГ – мезор-гипертензия; ВЦА: высокая циркадианная амплитуда; ВПД: высокое пульсовое давление (>60 мм рт.ст.); ДВСР: дефицит variability сердечного ритма (стандартное отклонение сердечного ритма <7,5 уд/мин.).



**Рисунок 5** – Суммарный сфигмохрон испытуемого, посуточный анализ данных которого демонстрирует АВГП в течение каждых 6 из 7 проанализированных дней. Однако объединение данных систолического и диастолического АД в условные сутки в свете пределов нормального диапазона значений показывает лишь незначительное превышение АД.

ная гипертензия (САГ), у двух других – по три нарушения variability гемодинамических показателей (НВГП), в том числе – систолическая мезорная гипертензия и высокое пульсовое

давление в совокупности либо с систолической амплитудной гипертензией, либо с недостаточной variability сердечного ритма (табл. 1). У одной женщины с отклонением в суммарном



**Рисунок 6** – Посуточная динамика АД и ЧСС. В представленной записи демонстрируются сутки без АВГП, в то время как остальные дни и итоговые результаты показывают АВГП (чрезмерно высокая циркадианная амплитуду).

профиле имела НВГП в течение 6 из 7 проанализированных суток (чрезмерно высокую суточную амплитуду ДАД, иногда по САД, иногда сочетанно), но одни сутки практически соответствовали норме (рис. 6).

По количеству дней с аномалиями в недельных записях нельзя судить, является ли 7-дневная запись в целом также аномальной. Полученные данные позволяют предположить, что продолжительность АВГП является неполной информацией, которая должна быть дополнена информацией о

степени отклонения от нормы. Как несоответствующие норме были идентифицированы недельные записи СМАД более чем 25% испытуемых, что является причиной для рекомендации повторного 7-дневного мониторинга после обнаружения аномалии при анализе первой 7-дневной записи СМАД. Таким образом, изменчивость от недели к неделе подчеркивает необходимость удобной, доступной аппаратуры для многодневной регистрации АД, для непрерывного мониторинга психического напряжения, оцениваемого по АВГП [9].

#### Литература

- 1 Nelson W, Cornelissen G, Hinkley D, Bingham C, Halberg F. Construction of rhythm-specified reference intervals and regions, with emphasis on “hybrid” data, illustrated for plasma cortisol. *Chronobiologia* 1983; 10: 179-193.
- 2 Cornelissen G, Otsuka K, Halberg F. Blood pressure and heart rate chronome mapping: a complement to the human genome initiative. In: Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F. (Eds.) *Chronocardiology and Chronomedicine: Humans in Time and Cosmos*. Tokyo: Life Science Publishing; 1993. p. 16-48.
- 3 Cornelissen G, Halberg F, Bakken EE, Singh RB, Otsuka K, Tomlinson B, Delcourt A, Toussaint G, Bathina S, Schwartzkopf O, Wang ZR, Tarquini R, Peretto F, Pantaleoni GC, Jozsa R, Delmore PA, Nolley E. 100 or 30 years after Janeway or Bartter, Healthwatch helps avoid “flying blind”. *Biomed & Pharmacother* 2004; 58 (Suppl 1): S69-S86.
- 4 Halberg F, Cornelissen G, Otsuka K, Siegelova J, Fiser B, Dusek J, Homolka P, Sanchez de la Pena S, Singh RB, BIOCOS project. Extended consensus on means and need to detect vascular variability disorders (VVDs) and vascular variability syndromes (VVSs). *Leibniz-Online Nr. 5*, 2009 ([http://www2.hu-berlin.de/leibniz-so/zietae/journal/archiv\\_5\\_09.html](http://www2.hu-berlin.de/leibniz-so/zietae/journal/archiv_5_09.html)). 35 pp.
- 5 Halberg F. *Chronobiology: methodological problems*. *Acta med rom* 1980; 18: 399-440.
- 6 Cornelissen G, Halberg F. *Chronomedicine*. In: Armitage P, Colton T. (Eds.) *Encyclopedia of Biostatistics*, 2<sup>nd</sup> ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2005. p. 796-812.
- 7 Refinetti R, Cornelissen G, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biological Rhythm Research* 2007; 38 (4): 275-325. <http://dx.doi.org/10.1080/09291010600903692>.
- 8 Cornelissen G, Chen CH, Bingham C, Singh RB, Halberg F. Blood pressure overswinging (CHAT) and ecphasia (odd timing): opportunity of detecting pre-hypertension worldwide. *World Heart Journal*, in press.
- 9 Halberg F, Cornelissen G, Halberg Francine, Kessler T, Otsuka K. Measuring mental strain by duration of blood pressure overswing (CHAT): Case report. *World Heart Journal* 2010; 2: 141-167.

УДК 612.6(075.8)

А.Б. Еланцев\*, Е.В. Швецова

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

\*e-mail: aelancev1@ Rambler.ru

**Периодизация нейрогуморальных механизмов регулирующих уровень обменных процессов в раннем онтогенезе**

Обсуждаются вопросы периодизации нейро-гуморальных механизмов обеспечивающих оптимальный уровень энергетики в постэмбриональном онтогенезе. Показано чередование в ходе раннего возрастного периода адренэргических, холинэргических механизмов и гормонов щитовидной железы и половых гормонов.

**Ключевые слова:** периодизации, нейро – гуморальные механизмы, постэмбриональный онтогенез.

А.Б. Еланцев, Е.В. Швецова

**Ерте онтогенездегі периоды нейрогуморалды механизмдерінің алмасу процестерінің деңгейін реттеу**

Онтогенездегі постэмбрионалды энергетиканың оптималды деңгейінің периоды нейро-гуморалды механизмдерін қамтамасыз ететін сұрақтар талқыланылады. Жыныс гормондары және қалқанша безі гормоны және холинэргиялық, адренэргиялық кезектесу механизмдерінің ерте шақтық кезеңдері көрсетілді.

**Түйін сөздер:** деңгейінің периоды, нейро-гуморалды механизмдерін, онтогенездегі постэмбрионалды

A.B Elantsev, E.V Shvetsov

**Periodization neurohormonal mechanisms regulating the level of metabolic processes in the early ontogenesis**

It has been discussed division into periods the influence of the neuro-hormonal mechanisms to optimization energetic rate in postembryonic development. The interchange of adrenergetic, cholinergetic factors, thyroid and sexual hormones demonstrates

**Keywords:** Periodization, neuro-hormonal mechanisms, postembryonic development.

Известно, что жизненный цикл индивидуального развития может быть разделен на ряд возрастных периодов в пределах которых органы или системы органов могут осуществлять лишь определенный, специфический для данного периода оптимум функционирования. Поддержание этого оптимума связано с наличием резервных возможностей органа или системы, особенностей реакции организма на изменение окружающей среды и зависит от действия на организм патологических и различных физико-химических факторов. Особенность функционирования систем в различные возрастные периоды является их качественной особенностью и характеризует нормальное, естественное изменение характеристик организма в процессе его индивидуального развития [1, 2].

Понятно, что изменение функциональных показателей органов и систем связано и обусловлено особенностями обменных процессов происходящих в тканях этих органов, что предполагает наличие биохимических и морфологических отличий, лежащих в основе этих изменений. Изменение характера обменных процессов и их интенсивности в свою очередь зависят от особенностей нейро – гуморальной регуляции, характерной для данного возрастного периода.

Большим количеством проведенных исследований было показано, что ранний возрастной период характеризуется предельно высоким уровнем потребления кислорода, интенсивностью окислительных процессов, высоким содержанием в тканях ферментов, обеспечивающих течение окислительно-восстановительных реакций [3].

Нами было показано, что митохондриальный аппарат клеток взрослых животных и животных раннего возрастного периода имеет существенные отличия. Хотя количество митохондрий в клетках молодых организмов меньше, они обладают более высокой устойчивостью к воздействию различных повреждающих факторов. Кроме того, молодые митохондрии имеют более низкий дыхательный коэффициент. Показатель Р/О у таких митохондрий ниже, что связано с потребностью образования достаточно большого количества тепла для поддержания температурного гомеостаза молодого организма. В то же время, высокая интенсивность синтетических процессов требует образования значительного количества высокоэнергетических молекул и приводит к тому, что биохимические и энергетические механизмы работают на пределе возможностей и практически не имеют резервного потенциала [4].

Указанные особенности энергетики обеспечиваются специфическим соотношением регуляторных нейро – гуморальных механизмов. В наиболее ранний этап постэмбрионального развития это связано с превалированием адренэргических механизмов. Такой регуляторный фон обеспечивается высоким уровнем катехоламинов и повышенной активностью ацетилхолинэстеразы.

Уровень катехоламинов в крови у кроликов с момента рождения до двухмесячного возраста изменяется с  $4.8 \pm 0,4$  до  $3.1 \pm 0,14$  мкг% активность холинэстеразы крови уменьшается с  $9,5 \pm 0,4$  до  $1,6 \pm 0,11$  мкМ/мл/мин. По ходу развития организма активность ацетилхолинэсте-

разы снижается. Содержание катехоламинов в крови и тканях уменьшается, что приводит к понижению влияния адренэргических факторов и повышению значения холинэргических механизмов. В этот же период увеличивается роль гормонов щитовидной железы, которые постепенно становятся ведущим фактором обеспечения высокого уровня обменных процессов.

Содержание общего тироксина у щенят в недельном возрасте составляет 0,76- 1,34 нмоль /л, а в трехмесячном возрасте -1,12- 2,17 нмоль/л по ИФ методу [5]. Интересно отметить, что снижение влияния адренэргических механизмов, вызванное патологией или действием фармакологических веществ, стимулирует тироидный механизм регуляции, что проявляется в пролиферационных процессах происходящих в ткани железы и увеличении продукции ею гормонов. Дальнейшее обеспечение оптимального уровня обмена и энергетических процессов обеспечивается повышением содержания гормонов, продуцируемых половыми железами. Изменение уровня регулирующих факторов сопровождается изменением количества клеточных рецепторов и характера внутриклеточных процессов, на которые они оказывают влияние [6].

Таким образом, можно говорить, что в ходе раннего постэмбрионального периода развития можно выделить этапы с превалированием симпатозэргических, холинэргических, тироидных и половых факторов, которые последовательно сменяют друг друга и взаимосвязаны в своем влиянии на биохимические и энергетические процессы, происходящие в тканях организма.

#### Литература

- 1 Аршавский И.А. Роль энергетических факторов в качестве ведущих закономерностей онтогенеза // В кн. Ведущие факторы онтогенеза. – Киев: Наукова думка, 1972. – С. 43-72.
- 2 Розанова В.Д., Савкив Т.Г., Ходорова Н.А. Изменение энерготрат и содержание катехоламинов в мозге и надпочечниках крыс // Физиол. ж. СССР.-1976.- Т. 62, № 2.- С.304-307.
- 3 Розанова В.Д., Антонова Г.А. Активность холинэстеразы крови и сердца крыс при мышечных нагрузках // Физиол. ж. СССР.-1978.- Т. 64, № 7.- С.999-1004.
- 4 Корниенко И.А., Маслова Г.М., Еланцев А.Б. Изменение содержания цитохромов А и С в постнатальном онтогенезе и некоторые особенности энергетики растущего организма // Ж. эвол. физиол. и биох.- 1970. -№ 3.-С.14-18.
- 5 Еланцев А.Б. Механизмы влияющие на адаптационные возможности организма // Росс.физиол. ж. им.Сеченова.- 2005.- Т. 90.- № 8(2).-С.277-278.
- 6 Аблаев Н.Р., Еланцев А.Б., Петрова Г.И. Новый способ моделирования гипертиреоза // В кн. Акт. вопр.пат.физиол.в совр. медицине. – Алма-Ата: 1990.- С.67-71.