

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ХРОНОТЕРАПІЇ ТА ХРОНОФАРМАЦІЇ

К.Ю. Тимчук, Н.В. Черновська, В.Л. Волошин

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет"

У статті оглядово відмічено деякі аспекти наукових досліджень, які підтверджують вагомість поглибленого вивчення змін біоритмів в організмі людини під час патологічного процесу та врахування часу прийому ліків при різних захворюваннях. Також відзначено, що ефективність фармакотерапії залежить не тільки від обраних лікарських засобів, їх доз і лікарських форм, а й від індивідуальних особливостей організму людини. Очевидно, що питання хронотерапії і хронофармації потребують подальшого розвитку та може значно покращити якість лікування.

Мета роботи - проаналізувати деякі наукові дослідження, в яких встановлені індивідуальні особливості організму людини і його біологічних ритмів під час призначень лікувальних засобів при різних патологічних станах. Довести актуальність вивчення хронотерапії та хронофармації, що покращить ефект лікування багатьох захворювань.

Висновки. Хроноterapia і своєчасна фармацевтична корекція добових ритмів людини сприяє підвищенню ефективності лікування при різних патологічних процесах. Впровадження сучасних методів у хронотерапії дозволяють враховувати індивідуальні особливості організму людини під час прийому лікувальних засобів.

Ключові слова:
хрономедицина,
хронофармація,
хронофармакологія,
біоритми,
циркадіанні
ритми.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №3
(65), Ч.2.-С.180-184.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.3.65.2018.179

E-mail:
Katerynagavryliak
@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНОТЕРАПИИ И ХРОНОФАРМАЦИИ

К.Ю. Тимчук, Н.В. Черновская, В.Л. Волошин

В этой статье обзорно отмечено некоторые аспекты научных исследований, которые подтверждают весомость в усиленном изучении изменений биоритмов в организме человека во время патологического процесса и учета времени приёма лекарств при разных заболеваниях. Также отмечено что эффективность фармакотерапии зависит не только от выбранных лекарственных средств, из доз и форм лечения, но еще и от индивидуальных особенностей человеческого организма. Очевидно, что вопросы хронотерапии и хронофармации требуют дальнейшего развития, что может значительно улучшить качество лечения.

Цель работы - проанализировать некоторые научные исследования, в которых установлены индивидуальные особенности организма человека и его биологических ритмов во время назначений лекарственных средств при различных патологических состояниях. Доказать актуальность изучения хронотерапии и хронофармации, что улучшит эффект лечения многих заболеваний.

Выводы. Хроноterapia и своевременная фармацевтическая коррекция суточных ритмов человека способствует повышению эффективности лечения при различных патологических процессах. Внедрение современных методов в хронотерапии позволяют учитывать индивидуальные особенности организма человека во время приема лекарственных средств.

Ключевые слова:
хрономедицина,
хронофармация,
хронофармакологи-
я, биоритмы,
циркадианный
ритмы.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №3
(65), Ч.2.-С.180-184.

MODERN ASPECTS OF CHRONOTHERAPY AND CHRONOPHARMACY

К.Ю. Тимчук, Н.В. Черновская, В.Л. Волошин

Some aspects of different scientific investigations, which confirm the validity of deep researches of biorhythmic changes in human body during the pathology process and consideration the time of taking medication during different diseases were noted in this article. Moreover, it has been registered that efficiency of pharmacy depends not only on chosen medicines, their doses or medical forms, but also on individual features of the human body. Obviously, the questions of chronotherapy and chronopharmacy require further development, which will significantly improve the quality of treatment.

Objective. To analyse some scientific investigations, where individual peculiarities of the human organism and its biological rhythms were established during the administrations of therapeutic agents at different pathological conditions. To prove the relevance of chronotherapy and chronopharmacy study, which will improve the treatment effect of many diseases.

Key words:
chronomedicine,
chronopharmacology,
chronopharmacology,
biorhythms,
circadian rhythms.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.17, №3
(65), P.2- P.180-184.

Conclusions. Chronotherapy and timely pharmaceutical correction of daily human rhythms favours the effectiveness increase in the treatment of various pathological processes. The introduction of modern methods in chronotherapy allows to take into account the individual characteristics of the human body during the administration of therapeutic agents.

Вступ

Впродовж останніх років стрімкого розвитку набуває галузь хрономедицини в біології. Кількість досліджень, які би пропонували практичне застосування основ біоритмології в лікуванні та діагностиці хвороб, - обмежена. Тому, проблемні питання хрономедицини залишаються актуальними в подальшому поглибленому їх вивченні. Хрономедицина - це лікування з урахуванням добової ритміки організму. Вагоме місце у хрономедицині займають хронофармація, хронофармакологія, вивчення мінливості фармакологічних і фармакокінетичних показників залежно від часу прийому та введення лікарських препаратів [20].

На даний час у людини встановлено близько 1000 фізіологічних функцій, що мають циркадіанну ритмічність. Кожен орган людини має певний час максимальної активності. Взаємодія лікарських засобів і організму в часі може бути двоякою. З одного боку, біологічні ритми можуть змінювати ефект лікарського засобу, із іншого - лікарські засоби самі здатні впливати на хід біоритмів. Лікарський засіб, прийнятий у різний час доби, діє по-різному. Це залежить не тільки від ритму, що впливає на вироблення ферментів, але і від реакції рецепторів клітин-мішеней на одну і ту ж речовину в різний час доби. Необхідно враховувати також різнобічне виявлення побічних ефектів препарату протягом добового циклу [1].

Дві великі науки - ритмологія і хронобіологія є філософським і теоретичним фундаментами для хрономедицини, хронофармакології та хронофармації. Відомо про необхідність зважати на біологічні ритми при призначенні будь-якого лікування, тому що вибір часу прийому ліків, призначення особливих форм із пролонгованим або відстроченим терміном дії можуть не тільки посилити ефект, але і дозволять зменшити дозу, пом'якшити або вимкнути побічні явища [2].

Основна частина

Серед препаратів, що застосовуються з урахуванням добового ритму, найбільшу увагу привертають кортикостероїди. Саме для терапії цими гормонами був розроблений метод імітації, так як встановлено, що мінімальні зміни функції кори наднирників відзначається при призначенні кортикостероїдів тільки в поєднанні з природним добовим ритмом їх секреції й екскреції. Активність мінералокортикоїдів (протизапальних гормонів) може бути пригнічена введенням у другій половині дня адекватної дози глюкокортикоїдів. Необхідно також враховувати період напіврозпаду глюкокортикоїдних препаратів: 90 хвилин у гідрокортизону і 3 години у преднізолону. При замісній терапії глюкокортикоїди призначаються в ранкові години. Таким чином, імітується добовий ритм синтезу кортизолу і враховується час [3].

У хрономедицині для досягнення необхідного лікувального ефекту слід враховувати побічні дії деяких препаратів. Зокрема, якщо необхідно досягти седативного ефекту за допомогою препарату, що має таку побічну дію, необхідно, щоб вона була помірно вираженою. До такого роду препаратів відноситься кетотифен, у якому помірну седативну дію пов'язують якраз із протигістамінним впливом, що відзначається в перші дні його прийому. У зв'язку з цим і з метою надання комплексного антиалергічного ефекту даний препарат раціонально застосовувати ввечері. Поєднання прийому різних антигістамінних препаратів з урахуванням їх хронофармакологічних ефектів надають ряд переваг над традиційними схемами їх застосування [22].

Дослідження показують, що у хворих на ревматоїдний артрит (РА) для запалення характерний десинхронизованих добових і сезонних ритмів протизапальної, імунної та ендокринної систем організму, що проявляється у загостренні симптомів РА рано-вранці та протягом осінньо-зимового та зимово-весняного періодів. Основними препаратами для усунення симптомів РА є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Одним з перспективних напрямків оптимізації протизапальної терапії є впровадження превентивних схем призначення препаратів групи НПЗЗ, що дозволить підвищити ефективність та безпечність їх застосування [7]. При ревматоїдному артриті біль і скутість в суглобах досягає максимуму зранку. Пацієнтам при цьому слід приймати нестероїдні протизапальні препарати після вечері. Така стратегія має дві переваги. По-перше, це в 2 рази ефективніше, якщо застосовувати їх принаймні за 2 години до того, як біль досягає піку. По-друге, у нічний час їхні побічні ефекти, такі як подразнення шлунку, головний біль, стривоженість, значно пом'якшуються [5].

Існує факт, що глюкокортикоїдні препарати доцільно призначати вранці, коли необхідність у відповідних гормонах збільшується. У той час, і побічні ефекти окремих фармакологічних препаратів можуть зробити позитивний вплив, якщо їх призначати з урахуванням хронобіологічних аспектів [22].

Відома циркадіанна залежність здатності антралю зменшувати активність маркерів цитолізу на тлі гострого парацетамолового гепатиту, що ймовірно зумовлено хронофармако-динамічними особливостями реалізації антиоксидантної та мембраностабілізуючої дій цього препарату. Функціональна активність гепатоцитів при прийомі антралю на тлі ранкового та вечірнього моделювань гепатиту характеризувалася збільшенням вмісту (нормалізацією) глікогену в ранці - в 1,5 рази і в 1,3 рази - ввечері. За результатами аналізу циркадіанної залежності гепатопротекторної активності антралю слід виділити ранковий (09:00) і вечірній (21:00) періоди, у які препарат проявляє найбільш виражений фарма-

кологічний ефект [6].

Найбільш виразний клінічний результат відмічався у разі проведення лікування та вторинної профілактики алергодерматозів з дотриманням фізіологічних біоритмів. В розробленій методиці враховувались два види біоритмів: циркадіанний (секреції гормонів кори надниркових залоз) і сезонний (профілактичні курси навесні та восени). Комплексне лікування та вторинна профілактика хворих на алергодерматози з використанням екстракту шоломниці байкальської (особливо - за принципами хронотерапії) забезпечують покращення стану хворих під час і після лікування [10].

Відомо, що псоріазу притаманний хронічний хвилеподібний перебіг із чергуванням періодів хронічних загострень і ремісій у різні сезони року. З урахуванням клінічного загострення шкірного псоріатичного процесу розрізняють осінньо-зимовий, весняно-літній і поза-сезонний (змішаний) типи дерматозу. Це важливо враховувати для розробки тактики оптимізованої терапії хворих на різні типи псоріазу [9].

При захворюванні серцево-судинної системи такі препарати, як антиаритмічні засоби (анаприлін, обзидан) і лікувальні засоби калію (панангін, аспаркам, калію оротат) краще приймати у вечірні години й опівнічні години, а нітро-ЛЗ (лікувальні засоби нітронг, сустак і ін.) - у середині дня. При стенокардії нітрогліцерин є більш ефективним вранці, ніж у другій половині дня. Як відомо, найнебезпечніші години при захворюванні серцево-судинної системи - ранкові. Саме в цей час реєструється найбільша кількість інфарктів і інсультів [8].

Дослідження показують, що периопераційне пошкодження міокарда транскрипційно орієнтується циркадіанним годинником. Доведено, що у пацієнтів під час оперативного втручання при заміні аортального клапана вагомим захистом для організму є Rev-Erba (білок, який кодується геном NR1D1) і є фармакологічною стратегією для кардіозахисту. Цей білок експресується в печінці, скелетних м'язах, жировій тканині та мозку і бере участь у відновленні цих тканин саме у денний період доби. Тому, денна хірургія може забезпечити периопераційний захист міокарда та сприяти кращим результатам таких операцій в порівнянні з ранковим часом [11].

Дослідження хронопатологічних особливостей дії карагеніну показали, що швидкість розвитку та вираження асептично-ексудативної запальної реакції не однакові в різні сезони року, що необхідно враховувати при проведенні доклінічних досліджень при порівнянні протизапальних (антиексудативних) властивостей перспективних БАР (біологічно активних речовин). Показано, що в залежності від сезону введення реакція на флоген не однакова та відрізняється як за швидкістю розвитку, так і за вираженістю. Причинами таких відмінностей є біологічні ритми мелатоніну та кортизолу, які змінюються в залежності від сезону року [12].

Хронотерапія представляється потенційно перспективним методом підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [21]. Однак, наявні на даний час наукові дані, що свідчать на користь хроноте-

рапії, вимагають підтвердження в проспективних багаточетрових дослідженнях, яких на сьогодні ще небагато [13,14]. Ці проекти будуть сприяти поступовому впровадженню хронотерапевтичних методів у нові міжнародні рекомендації по АГ. Дослідження, що дозволяють реалізувати деякі "тонкі" методичні підходи: подвійний сліпий метод (на чому особливо наполягають деякі фахівці за даним посиланням) [15]. Також, існує порівняння фармакокінетики гіпотензивних препаратів при ранішньому і вечірньому прийомі. Підтвердженням цього є публікація результатів проведених досліджень (95 пацієнтів, тривалість курсів лікування по 12 тижнів) [16], яке, не показало переваг вечірнього призначення гіпотензивних препаратів у порівнянні з ранковим щодо зниження 24-годинного АТ [17]. На даний час слід вважати вивчення інгібіторів АПФ (ангіотензинконвертуючого ферменту) і блокаторів рецепторів ангіотензину II вагомим внеском у вирішенні всіх актуальних питань, які сприятимуть підвищенню ефективності лікування АГ [8].

Досвід застосування методів хронотерапії гіпотензивних препаратів (превентивний, імітаційний і "нав'язування" ритму) свідчить про переваги превентивного режиму їх введення, тобто за 1,5-2 год до акрофази 1 раз на добу в дозі, яка становить 50-70% добової біодоступності, що показано на прикладі короткодійного ніфедипіну, призначення якого було більш ефективним у вечірні години ніж призначення його вранці. Максимальна хроночутливість до віскалдіксу, капотену і адельфану відзначається о 7 год 30 хв., квінаприлу - 8 год. Таким чином, хронотактика дозволяє знизити артеріальний тиск швидше при застосуванні менших доз гіпотензивних препаратів, а акрофази циркадіанних ритмів АТ приходять у відповідність з хронотипами пацієнтів [18].

Ряд проведених досліджень свідчать про врахування часу прийому ліків впродовж доби: протиастматичні препарати рекомендується приймати ввечері о 20-22 год; антигістамінні препарати призначають у другу половину дня: о 15-16 год і о 19-21 год; анальгезуючі лікарські засоби максимально ефективні у другій половині дня; нестероїдні протизапальні препарати при ревматоїдному артриті приймають увечері, тому що пік болі при даному захворюванні припадає на ранок; антациди приймають протягом дня й обов'язково на ніч [8].

Одним з найбільш широко вивчених маркерів циркадіанного циклу сну є мелатонін. Відомо, що найбільша кількість його синтезується у нічний час [4]. Утворення мелатоніну в організмі людини може різко зменшуватися під час різних розладах режиму нічного відпочинку. Вивчені факти патології нирок мають ряд симптомів, одним із таких є порушення сну. Це призводить до зменшення синтезу мелатоніну і може спричинити розвиток багатьох патологічних станів. З огляду на циклічну картину метаболітів в сечі відбувається позитивна динаміка під час корегування мелатоніном, введення якого підпорядковується чіткій дозі та часу, що дозволяє посилити ефективність і знизити дозозалежні побічні ефекти лікування [19].

Висновки

Аналізуючи різні дані можна стверджувати, що хронотерапія і своєчасна фармацевтична корекція добових ритмів людини стають багатообіцяючим напрямком прикладної циркадіанної фармакології. Тому, ці напрямки потребують постійного розвитку та впровадження своїх методик в медичну практику. Це буде сприяти підвищенню ефективності лікування хворих при різних захворюваннях та дозволить враховувати індивідуальні особливості організму і його біологічних ритмів. Також, є можливість зменшити дози і курс фармакотерапії, здешевити лікування і тим самим призначити раціональне комплексне використання лікувальних процедур.

Для розвитку хронотерапії необхідно проводити моніторинг, створити нормативну базу, а для проведення досліджень використовувати сучасне обладнання та інші заходи, що сприяють розвитку теоретичних і практичних аспектів хрономедицини і хронофармації.

Список літератури

1. Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, Вишнева ЛІ, Гудзь НІ, Загорій ВА. Прием лекарственных средств в зависимости от биоритмов. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені ПЛ. Шупика. 2017;27:77-9.
2. Агаджанян НА, Чеснокова СА, Михайловская ТА. Фактор времени и физиологические реакции. Москва; 1989. 55 с.
3. Албакова МХ, Албакова ХА, Аушева ФХБ. Биологические ритмы и перспективы хронотерапии. В: Материалы 7 междунауч.-практ. конф. Наука в современном мире; 2016 Мар 19; Киев. Архивариус. 2016;3:116-22.
4. Пішак ВП, Булик РС, Заморський ІІ, Ткачук СС. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія. Чернівці: Медуніверситет; 2012. 264 с.
5. Takahashi R, Halberg F, Walker CA, editors. *Toward Chronopharmacology*. 1st ed. Oxford: Pergamon Press; 1982, p. 289.
6. Калько КО, Дроговоз СМ. Циркадіанна залежність гепатопротекторної активності антралю на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017;2:62-8.
7. Дмитренко СВ, Дроговоз СМ. Запалення - десинхроноз і його хронотерапія. Клінічна фармація. 2013;17(2):40-4.
8. Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, Вишнева ЛІ, Гудзь НІ, Загорій ВА. Прием лікарських засобів в залежності від біоритмів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені ПЛ. Шупика. 2017;27:68-79.
9. Алкамаз АМ, Степаненко РЛ. Показники ліпідного обміну у хворих на псоріаз з осінньо-зимовим, весняно-літнім і позасезонним (змішаним) типами перебігу та їхнє значення для патогенезу дерматозу. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2018;2:25-37. doi: <http://doi.org/10.30978/UJDVK2018-2-25>
10. Огошовська О, Кавдерко О, Орлова К, Калова Т, Бочаров ВА, Пекліна ГП. Хронотерапія в дерматології та косметології. В: Березовський АА, редактор. Матеріали щорічної звітної конф. студентів, магістрантів та аспірантів Міжнародного гуманітарного університету; 2014 Тра 16; Одеса. Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету. 2014;22:254-6.
11. Mouton S, Fayad G, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erb? antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet*. 2018;391(10115):59-69. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32132-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32132-3)
12. Дроговоз СМ, Дмитренко СВ, Штробля АЛ, Вашкеба-Бітлер ЕМ. Хронопатологічні особливості дії карагеніну. Український біофармацевтичний журнал. 2014;6:39-42.
13. Carter BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, Gryzlak BM,

Eisenstein EL, Vander Weg MW. Efficacy and safety of nighttime dosing of antihypertensive: review of the literature and design of a pragmatic clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(2):115-21. doi: [10.1111/jch.12238](https://doi.org/10.1111/jch.12238)

14. Rorie DA, Rogers A, Mackenzie IS, Ford I, Webb DJ, Williams B, et al. Methods of a large prospective, randomized, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open [Internet]*. 2016 [cited 2018 Jul 25];6(2):e010313. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/2/e010313.full.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2015-010313](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010313)

15. Schillaci G, Battista F, Settini L, Schillaci L, Pucci G. Antihypertensive Drug Treatment and Circadian Blood Pressure Rhythm: A Review of the Role of Chronotherapy in Hypertension. *Curr Pharm Des*. 2015;21(6):756-72. doi: [10.2174/1381612820666141024130013](https://doi.org/10.2174/1381612820666141024130013)

16. Brunner-Ziegler S, Jilma B, Schörgenhofer C, Winkler F, Jilma-Stohlawetz P, Koppensteiner R, et al. Comparison between the impact of morning and evening doses of rivaroxaban on the circadian endogenous coagulation rhythm in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2016;14(2):316-23. doi: [10.1111/jth.13213](https://doi.org/10.1111/jth.13213)

17. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):323-34. doi: [10.1177/1060028014563535](https://doi.org/10.1177/1060028014563535)

18. Дроговоз СМ, Матвеева ЕВ. Хронофармакологія гіпертонічної хвороби. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина [Интернет]. 2012 [цитовано 2018 Июл 29];S7:96-7. Доступно: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/2971/2444>

19. Nigam G, Camacho M, Chang ET, Riaz M. Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. *Nat Sci Sleep*. 2017;10:35-43. doi: [10.2147/NSS.S125839](https://doi.org/10.2147/NSS.S125839)

20. Богущька ОЄ, Вишнева ЛІ. Проблемні питання хрономедицини і хронотерапії та шляхи їх подолання. В: Матеріали 6 наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології; 2017 Жов 13; Харків. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології. 2017; 3:38-40.

21. White WB. Circadian variation of blood pressure and the assessment of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit [Internet]*. 1999 [cited 2018 Jul 23];4(Suppl 1):S3-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822410>

22. Kuts LV. Complex chronotherapy of atopic disease. *Bioenergetics in mMedicine and Biology*. 2018;1(2):74-83. doi: [10.26886/2523-6938.1\(2\)2018.6](https://doi.org/10.26886/2523-6938.1(2)2018.6)

References

1. Korytnyuk RS, Davtian LL, Vyshnevskaya LI, Gudzy NI, Zagoryi VA. Priem lekarstvennykh sredstv v zavisimosti ot bioritmov [Medicines intake depending on biorhythms]. Collection of scientific works of staff members of NMAPE. 2017;27:77-9. (in Russian).
2. Agadzhanjan NA, Chesnokova SA, Mihajlovskaja TA. Faktor vremeni i fiziologicheskie reakcii [The time factor and physiological responses]. Moscow; 1989. 55 s. (in Russian).
3. Albakova MKh, Albakova KhA, Ausheva FKb. Biologicheskie ritmy i perspektivy khronoterapii [Biological rhythms and chronotherapy prospects]. V: Materialy 7 mezhdun. nauch.-prakt. konf. Nauka v sovremennom mire; 2016 Mar 19; Kiev. Arkhivarius. 2016;3:116-22. (in Russian).
4. Pishak VP, Bulyk RYe, Zamorskiy II, Tkachuk SS. Shyshkopodibna zalozha: patomorfologiya, patologichna fiziologiya, farmakologiya [Shiny gland: pathomorphology, pathological physiology, pharmacology]. Chernivtsi: Meduniversitytet; 2012. 264 s. (in Ukrainian).
5. Takahashi R, Halberg F, Walker CA, editors. *Toward Chronopharmacology*. 1st ed. Oxford: Pergamon Press; 1982, p. 289.
6. Kalko KO, Drogovoz SM. Tsyrkadianna zalezhnist' hepatoprotektoinoi aktyvnosti antraliu na modeli hostroho parasetamolovoho hepatytu u schuriv [Circadian dependence of Antral hepatoprotective activity on the model of acute paracetamol-induced hepatitis in rats]. *Pharmacology and drug toxico-*

logy. 2017;2:62-8. (in Ukrainian).

7. Dmytrenko SV, Drogovoz SM. Zapalennia - desynkronoz i yoho khronoterapiia [Inflammation - desynchronization and its chronotherapy]. *Clinical Pharmacy*. 2013;17(2):40-4. (in Ukrainian).

8. Korytnyuk RS, Davtian LL, Vyshnevska LI, Gudz NI, Zagoriy VA. Priiom likars'kykh zasobiv v zalezhnosti vid biorytmiv [Medicines intake depending on biorhythms]. *Collection of scientific works of staff members of NMAPE*. 2017;27:68-79. (in Ukrainian).

9. Alkammaz AM, Stepanenko RL. Pokaznyky lipidnoho obminu u khvorykh na psoriaz z osinn'o-zymovym, vesniano-litnim i pozasezonnym (zmishanym) typamy perebihu ta yikhnie znachennia dlia patohenezu dermatozu [Indices of lipid metabolism in patients with psoriasis of autumn-winter, springsummer and off-season (mixed) flow types and their significance in the pathogenesis of dermatosis]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2018;2:25-37. doi: <http://doi.org/10.30978/UJDVK2018-2-25> (in Ukrainian).

10. Oshoshov'ska O, Kavderko O, Orlova K, Kalova T, Bocharov VA, Peklina HP. Khronoterapiia v dermatologii ta kosmetologii [Chronotherapy in dermatology and cosmetology]. *V: Materialy schorichnoi zvitnoi konferentsii studentiv, mahistrantiv ta aspirantiv Mizhnarodnoho humanitarnoho universytetu; 2014 Tra 16; Odesa. Naukovi zapysky Mizhnarodnoho humanitarnoho universytetu*. 2014;22:254-6. (in Ukrainian).

11. Moutain G, Marechal X, Modine T, Coisne A, Mouton S, Fayad G, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erb? antagonist: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet*. 2018;391(10115):59-69. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32132-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32132-3)

12. Drogovoz SM, Dmytrenko SV, Shtroblyia AL, Vashkeba-Bitler EM. Khronopatolohichni osoblyvosti dii karageninu [Chronopathological peculiarities of carrageenan's action]. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2014;6:39-42. (in Ukrainian).

13. Carter BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, Gryzlak BM, Eisenstein EL, Vander Weg MW. Efficacy and safety of nighttime dosing of antihypertensive: review of the literature and design of a pragmatic clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(2):115-21. doi: [10.1111/jch.12238](https://doi.org/10.1111/jch.12238)

14. Rorie DA, Rogers A, Mackenzie IS, Ford I, Webb DJ, Williams B, et al. Methods of a large prospective, randomized, open-label, blinded end-point study comparing morning versus

evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open [Internet]*. 2016 [cited 2018 Jul 25];6(2):e010313. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/2/e010313.full.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2015-010313](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010313)

15. Schillaci G, Battista F, Settimi L, Schillaci L, Pucci G. Antihypertensive Drug Treatment and Circadian Blood Pressure Rhythm: A Review of the Role of Chronotherapy in Hypertension. *Curr Pharm Des*. 2015;21(6):756-72. doi: [10.2174/1381612820666141024130013](https://doi.org/10.2174/1381612820666141024130013)

16. Brunner-Ziegler S, Jilma B, Schörghofer C, Winkler F, Jilma-Stohlawetz P, Koppstein R, et al. Comparison between the impact of morning and evening doses of rivaroxaban on the circadian endogenous coagulation rhythm in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2016;14(2):316-23. doi: [10.1111/jth.13213](https://doi.org/10.1111/jth.13213)

17. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):323-34. doi: [10.1177/1060028014563535](https://doi.org/10.1177/1060028014563535)

18. Drogovoz SM, Matveeva EV. Hronofarmakologija gipertonicheskoi bolezni [Chronopharmacology of hypertension]. *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina [Internet]*. 2012 [citirovano 2018 lju 29];S7:96-7. Dostupno: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/2971/2444> (in Russian).

19. Nigam G, Camacho M, Chang ET, Riaz M. Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. *Nat Sci Sleep*. 2017;10:35-43. doi: [10.2147/NSS.S125839](https://doi.org/10.2147/NSS.S125839)

20. Bohuts'ka OYe, Vyshnevs'ka LI. Problemni pytannia khronomeditsyny i khronoterapii ta shliakhy yikh podolannia [Problematic issues of chronomedicine and Chronotherapy and ways to overcome them]. *V: Materialy 6 nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. uchastiu Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnologii; 2017 Zhov 13; Kharkiv. Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnologii i biotekhnologii*. 2017;3:38-40. (in Ukrainian).

21. White WB. Circadian variation of blood pressure and the assessment of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit [Internet]*. 1999 [cited 2018 Jul 23];4(Suppl 1):S3-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822410>

22. Kuts LV. Complex chronotherapy of atopic disease. *Bioenergetics in mMedicine and Biology*. 2018;1(2):74-83. doi: [10.26886/2523-6938.1\(2\)2018.6](https://doi.org/10.26886/2523-6938.1(2)2018.6) (in Russian).

Відомості про авторів:

Тимчук К. Ю. - асистент кафедри медичної біології та генетики Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"

Черновська Н. В. - к.мед.н., доцент кафедри медичної біології та генетики Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"

Волошин В. Л. - асистент кафедри медичної біології та генетики Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"

Сведения об авторах:

Тимчук К. Ю. - ассистент кафедры медицинской биологии и генетики Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Черновская Н. В. - к.мед.н., доцент кафедры медицинской биологии и генетики Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Волошин В. Л. - ассистент кафедры медицинской биологии и генетики Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Information about the authors:

Timchuk K. Yu. - assistant of the Department of Medical Biology and Genetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Chernovska N.V. - Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Voloshin V. L. - assistant of the Department of Medical Biology and Genetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 5.08.2018

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© К.Ю. Тимчук, Н.В. Черновська, В.Л. Волошин, 2018