

МЕДВЕДЕВА Евгения Викторовна

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИДИМОГО СВЕТА В ИЗМЕНЕНИИ ПРОФИЛЯ  
РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО  
ТОНУСА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019 г.

Работа выполнена на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Благодоров Михаил Львович**

Официальные оппоненты:

**Рапопорт Семён Исаакович**

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Венёвцева Юлия Львовна**

доктор медицинских наук, и.о. заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

Ведущая организация: Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится « 24 » апреля 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; сайт: <http://dissovet.rudn.ru>)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.203.06

к.м.н.

В.А. Горячев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В современном мире основная активная деятельность человека ведётся в условиях искусственного светового режима, основным свойством которого является удлинённая светлая фаза суток. Вместе с тем отдельные группы населения подвержены хроническому дефициту видимого света в дневное время, что может оказывать негативное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы и, как следствие, на соматическое здоровье [В.А.Фролов и др., 2007]. Данная особенность характерна преимущественно для северных регионов и Заполярья, у жителей которых при изменённом фотопериоде могут, в частности, развиваться изменения циркадианной структуры артериального давления, причём как у лиц с нормальным сосудистым тонусом, так и у пациентов, страдающих гипертонической болезнью [Н.А. Агаджанян и др., 2003; В.Б. Симоненко и др., 2013; А.П. Авцын и др., 1985]. Регионы Крайнего Севера и Заполярья составляют две трети территории Российской Федерации, в них сосредоточено около 80% запасов полезных ископаемых страны. Согласно разным прогностическим оценкам, в будущем экономика России будет зависеть не менее чем на 50% от экономического вклада северных регионов. Вместе с тем, несмотря на наличие достаточно большого количества работ, посвящённых состоянию психической сферы при дефиците видимого света, особенности влияния подобных условий на механизмы патогенеза соматических заболеваний исследованы недостаточно.

Согласно данным ряда исследований, в условиях хронической недостаточности видимого света в разные сезоны года часто возникают депрессивные расстройства, сезонные аффективные расстройства, нарушения сна и т.д., что объясняется преимущественно снижением секреции серотонина в центральной нервной системе [M. Fakhoury, 2016; A. Gupta et al., 2013; L. Dell'Osso et al., 2016; D.G. Gubin et al., 2017]. В свою очередь депрессия может выступать в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и даже смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [G. Yamanaka et al., 2010; C.A. Dessotte et al., 2013; N.Frasure-Smith et al., 1995]. Вместе с тем, на сегодняшний день накоплено не столь значительное количество систематизированных данных, описывающих структуру биологических ритмов сердечно-сосудистой системы и возможные механизмы её изменений при сформировавшейся некомпенсированной (не леченной) артериальной гипертензии в условиях укороченной светлой фазы суток.

Важную роль в поддержании нормального циркадианного ритма АД играют почки, а изменение их функции может лежать в основе нарушений хроноструктуры сердечно-сосудистой системы [A. Leliavski et al., 2015]. Известно, что механизмы регуляции тонуса сосудов, опосредованные деятельностью почек, характеризуются 24-х часовой периодичностью, связанной с околосоуточными ритмами обмена воды и электролитов [O. Bonny et al., 2013; M.L. Gumz et al., 2013]. Также имеются данные о том, что суточная динамика и уровень экскреции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  зависят от сезона года и условий

освещения [Т.А. Замощина и др., 2006]. Околосуточные ритмы экскреции воды, электролитов и альбумина соответствуют колебаниям клубочковой фильтрации. Однако интенсивность канальцевой реабсорбции и выделение указанных метаболитов находится в обратном соотношении [А.Ж. Voogel et al., 2001]. Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что колебательный характер различных функций сердечно-сосудистой системы, по крайней мере, частично связан с биоритмами экскреции основных электролитов. Однако на сегодняшний день в литературе встречаются лишь отдельные работы, в которых исследуются возможные патогенетическая связь изменений хроноструктуры АД и сердечного ритма и экскреторной функции почек в условиях дефицита видимого света.

Известно также, что одним из основных инструментов «биологических часов» организма является эпифизарный мелатонин, секреция которого в норме имеет отчётливый циркадианный характер. Синтез мелатонина снижается при удлинении светового воздействия в течение суток [С.И. Рапопорт, 2007]. Вместе с тем особенности продукции мелатонина при артериальной гипертензии в условиях дефицита видимого света и их роль в патогенезе данного заболевания требует более тщательного изучения.

**Степень разработанности темы.** За последние десятилетия в области экспериментальных и клинических исследований, посвящённых изучению хроноструктуры организма в норме и при патологии, включая артериальную гипертензию, достигнут значительный прогресс. Применение методов, позволяющих выполнять мониторинг функциональных показателей различных систем организма течение различных периодов времени, позволило разработать специальные методы диагностики и фармакотерапии ряда заболеваний с учётом особенностей их ритмической организации.

В последнее время в связи с более активным освоением человеком северных территорий и необходимостью длительного пребывания в условиях с ограниченным воздействием видимого света появилась необходимость изучения влияния подобных условий на биологические ритмы организма. Вместе с тем на сегодняшний день особенности патогенеза артериальной гипертензии при изменённом фотопериоде, характеризующемся дефицитом светового воздействия, изучены недостаточно.

**Цель исследования.** Изучить особенности хроноструктуры артериального давления, сердечного ритма, экскреции электролитов и продукции эпифизарного мелатонина на модели первичной артериальной гипертензии при изменённом фотопериоде, характеризующемся дефицитом видимого света.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать в эксперименте хроноструктуру артериального давления, ЧСС, двигательной активности и экскреции  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  с мочой на различных сроках развития генетически обусловленной артериальной гипертензии.

2. Исследовать особенности ритмической организации артериального давления, сердечного ритма и двигательной активности при первичной

артериальной гипертензии в условиях «свободно текущего ритма» (круглосуточное отсутствие видимого света).

3. Изучить структуру околосуточного профиля артериального давления и сердечного ритма на модели генетически обусловленной артериальной гипертензии при световых режимах с соотношением тёмной и светлой фаз суток 16 ч : 8 ч и 20 ч : 4 ч.

4. Провести анализ суточной, дневной и ночной экскреции  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  при первичной артериальной гипертензии в условиях дефицита видимого света, обусловленного полным отсутствием или укорочением светлой фазы суток: соотношение тёмной и светлой фаз 24 ч : 0 ч («свободно текущий ритм»), 16 ч : 8 ч и 20 ч : 4 ч.

5. Оценить влияние дефицита видимого света на дневную и ночную продукцию эпифизарного мелатонина у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс при двух режимах изменённого фотопериода: круглосуточное отсутствие света и соотношение тёмной фаз и светлой фаз 20 ч : 4 ч.

6. Провести сравнительный анализ влияния различных вариантов светового режима, характеризующихся дефицитом видимого света, на хроноструктуру артериального давления, ЧСС и экскреции электролитов у нормотензивных и гипертензивных животных.

#### **Научная новизна.**

Впервые установлено, что в условиях полного круглосуточного отсутствия видимого света в течение нескольких суток подряд возникают выраженные изменения хронобиологических показателей, характеризующих сердечный ритм; при этом при артериальной гипертензии они носят неблагоприятный характер.

Получены новые данные об особенностях циркадианного профиля АД и ЧСС при нормальном артериальном давлении и при генетически обусловленной артериальной гипертензии в условиях значительного уменьшения длительности светлой фазы суток. В частности, показано, что у нормотензивных животных возникают существенно более гибкие реакции со стороны сердечно-сосудистой системы на изменение фотопериода по сравнению с гипертензивными животными.

Впервые показано, что при дефиците видимого света сохраняется циркадианный профиль экскреции электролитов на фоне артериальной гипертензии. При этом в условиях укорочения светлой фазы суток до 8 часов усиливается ночная экскреция  $Na^+$  и  $K^+$ , однако, при режиме 20 ч : 4 ч и в условиях круглосуточного отсутствия света интенсивность экскреции электролитов не меняется. Ни один из исследованных вариантов изменённого фотопериода не оказывает влияние на экскрецию  $Ca^{2+}$  при артериальной гипертензии.

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

Исследование околосуточных колебаний артериального давления, сердечного ритма и экскреции электролитов у крыс линии SHR при дефиците видимого света позволяет охарактеризовать особенности патогенеза

артериальной гипертензии в особых условиях внешней среды. Сравнение биоритмологических параметров, описывающих отдельные функции сердечно-сосудистой системы и связанные с ними процессы выделительной системы, расширяет представления о роли хронобиологической составляющей в патогенезе артериальной гипертензии.

Результаты исследования могут быть использованы для разработки новых принципов профилактики и лечения артериальной гипертензии у пациентов с нарушенной хроноструктурой сердечно-сосудистой системы.

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Эксперименты проводились на лабораторных крысах линий Wistar-Kyoto 12 (крысы с нормальным артериальным давлением) и SHR (спонтанно гипертензивные крысы). Особенности околосуточного профиля артериального давления, сердечного ритма и двигательной активности исследовались с помощью методики телеметрического мониторинга на оборудовании компании DSI (США). Анализ первичных данных проводился с использованием программ Dataquest A.R.T.4.2 Gold (США) и ChronoFit (Германия). Измерение концентрации электролитов выполнялось методом капиллярного электрофореза с применением системы «Капель 105 М» (Россия). Активность продукции эпифизарного мелатонина оценивали по концентрации его метаболита – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче, определяемой методом иммуноферментного анализа, использовался набор реактивов ELISA kit for 6-Sulfatoxymelatonin (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В условиях круглосуточного отсутствия видимого света наблюдается снижение ЧСС при нормальном АД и его увеличение при артериальной гипертензии, что также сопровождается изменениями хронобиологических характеристик: амплитуда, размах и мощность колебаний сердечного ритма увеличиваются в контроле и снижаются на фоне артериальной гипертензии. При соотношении тёмной и светлой фаз суток 16 ч : 8 ч у животных с нормальным АД наблюдается увеличение амплитуды, размаха и мощности колебаний систолического АД, а также размаха колебаний ЧСС, а при артериальной гипертензии – лишь увеличением размаха колебаний ЧСС.

2. При «свободно текущем ритме» и при соотношении тёмной и светлой фаз суток 20 ч : 4 ч при артериальной гипертензии изменений активности выделения электролитов не наблюдается. Однако при режиме 16 ч : 8 ч происходит повышение интенсивности ночной экскреции  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Суточный ритм экскреции электролитов у крыс линии SHR не нарушается ни при одном из вариантов изменённого фотопериода с укороченной светлой фазой суток.

3. При артериальной гипертензии наблюдается снижение активности ночной и дневной продукции эпифизарного мелатонина. В условиях 24-

часового отсутствия света происходит подавление секреции мелатонина в дневное время как при нормальном артериальном давлении, так и при артериальной гипертензии, однако, секреция мелатонина в ночное время практически не меняется в условиях «свободно текущего ритма».

**Степень достоверности.** Исследование выполнялось на крысах линий Wistar-Kyoto (животные с нормальным артериальным давлением) и SHR (животные с генетически обусловленной артериальной гипертензией), полученных из Питомника лабораторных животных «Пушино» (филиал Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН), при достаточном объёме выборки. Качество животных подтверждено сертификатом качества и сертификатом здоровья, выданными поставщиком. В исследовании применялись функциональные и биохимические методы исследования с использованием оборудования, сертифицированного для соответствующих видов работ, прошедшего поверку и заводскую калибровку. Применялись методы статистической обработки, соответствующие задачам исследования.

**Апробация результатов работы.** Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 55-летию медицинского факультета РУДН (г. Москва, 2016 г.), международном конгрессе “World Congress on Chronomedicine” (Lucknow (Up), India, 2016), международной научной конференции “29-th Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms” (Berlin, 2017), международной научной конференции «Science4Health» (Москва, РУДН, 2017 г.), международной научной конференции “III Medical Conference Chrono-Cardiometaabolic Diseases (Lebanon, 2018), международной научной конференции “30-th Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms” (Groningen, 2018), III Российском съезде по хронобиологии и хрономедицине с международным участием (Ессентуки, 2018 г.), совместной конференции кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова и кафедры нормальной физиологии медицинского института РУДН (2018 г).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 – статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные базы данных и системы цитирования, утверждённый ВАК Минобрнауки РФ.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 2 глав, в которых изложены результаты собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и списка литературы. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 30 рисунков. Библиография содержит 204 источника российской и зарубежной литературы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 40 крысах-самцах линий SHR (спонтанно-гипертензивные крысы) и Wistar-Kyoto (крысы с нормальным артериальным давлением) в шести отдельных сериях. Во время эксперимента каждое животное содержалось в отдельной клетке со свободным доступом к воде. Освещённость в светлое время суток составляла 350 люкс на уровне глаз животных, в тёмное время суток – менее 0,5 люкс. В помещении поддерживалась постоянная температура +23°. Кормление животных проводилось постоянно в одно и то же время суток – 19:00 часов. Содержание животных и работа с ними проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.). На проведение экспериментов получено разрешение комитета по этике медицинского института Российского университета дружбы народов.

В первой серии (10 животных) исследования проводили 24-часовую регистрацию АД, биопотенциалов сердца и двигательной активности методом телеметрического мониторинга у крыс линии Wistar-Kyoto (n=5) возраста 23 нед (контроль) и крыс линии SHR (n=5) в возрасте 24, 28, 32 и 36 недель.

Во второй серии (10 животных) определяли уровень ночной и дневной экскреции электролитов (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) у крыс линии Wistar-Kyoto (n=5) возраста 23 нед (контроль) и крыс линии SHR (n=5) в возрасте 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 30, 32, 34 и 36 нед.

В третьей серии (10 животных) экспериментов проводили непрерывную 24-часовую регистрацию артериального давления, биопотенциалов сердца (ЭКГ) и двигательной активности методом телеметрического мониторинга, у крыс линии Wistar-Kyoto (n=5) возраста 36-38 недель и крыс линии SHR (n=5) того же возраста при стандартном световом режиме (соотношение светлой и тёмной фаз суток 12 ч : 12 ч) и при «свободно текущем ритме» (при круглосуточном полном отсутствии видимого света в течение 7 суток, режим 24 ч : 0 ч).

В четвёртой серии (10 животных) экспериментов исследовали уровень ночной и дневной экскреции электролитов (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>), а также оценивали уровень эпифизарного мелатонина по концентрации его метаболита – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче 2 раза в сутки (в дневной и ночной порциях) у крыс линии Wistar-Kyoto (n=5) возраста 36-38 нед и крыс линии SHR (n=5) того же возраста при стандартном световом режиме (режим 12 ч : 12 ч) и при 24-часовом отсутствии видимого света (режим 24 ч : 0 ч).

Эксперименты в пятой и шестой сериях проводились на тех же животных, которые вошли в третью и четвёртую серию.

В пятой серии экспериментов проводили непрерывную 24-часовую регистрацию артериального давления, биопотенциалов сердца (ЭКГ) и двигательной активности методом телеметрического мониторинга, у крыс линии Wistar-Kyoto возраста 38-40 недель и крыс линии SHR того же возраста при стандартном световом режиме (соотношение светлой и тёмной фаз суток



12 ч : 12 ч) и при дефиците видимого света – при световых режимах с соотношением тёмной и светлой фаз суток 16 ч : 8 ч и 20 ч : 4 ч.

В шестой серии экспериментов у крыс линии Wistar-Kyoto возраста 38 – 40 недель и крыс линии SHR того же возраста исследовали уровень ночной и дневной экскреции электролитов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и при световых режимах с соотношением тёмной и светлой фаз суток 16 ч : 8 ч и 20 ч : 4 ч, а также оценивали уровень эпифизарного мелатонина по концентрации его метаболита – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче 2 раза в сутки (в дневной и ночной порциях) при стандартном световом режиме 12 ч : 12 ч и при световом режиме с соотношением тёмной и светлой фаз суток 20 ч : 4 ч.

При каждом из описанных световых режимов животные находились в течение 7-ми суток. Оценка соответствующих показателей производилась на 7 сутки.

24-часовую (7.00 ч – 7.00 ч) регистрацию артериального давления, биопотенциалов сердца (ЭКГ во II стандартном отведении) и двигательную активность проводили с помощью методики телеметрического мониторинга на оборудовании фирмы Data Sciences International (США). Обработка данных 24-часовой регистрации АД, биопотенциалов сердца и двигательной активности животных проводилась с помощью программы Dataquest A.R.T. 4.2 Gold (США). С интервалом 15 минут обрабатывались 5-минутные отрезки записи за период 24 часа.

Измерение концентрации катионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , выделяемых с мочой за сутки (7:00 ч – 7:00 ч), дневной период (7:00 ч – 7:00 ч) и ночной период (19:00 ч – 7:00 ч) проводили с помощью методики капиллярного электрофореза: электрофоретическое определение содержания катионов (калий, натрий, магний, кальций, цинк) в моче [Я.С. Каменцев и др., 2001]. Сбор мочи у животных проводился с помощью метаболических камер модели АЕ0906 производства ООО «Научно-производственная компания «Открытая Наука» (Россия). Количество экскретируемых за соответствующий период времени электролитов вычисляли с учётом объёмов мочи в соответствующих порциях.

Уровень мелатонина в крови оценивался по концентрации его метаболита в моче – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) 2 раза в сутки (в дневное и в ночное время). Определение 6-COMT в моче проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «STATISTICA 6.0» (StatSoftInc., США). Для всех исследованных показателей вычислялись среднее значение, ошибка среднего. Для оценки достоверности отличий использовался *U*-критерий Манна-Уитни. За достоверную принималась разность средних при  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Анализ структуры околосуточного профиля АД, ЧСС и двигательной активности крыс линии Wistar-Kyoto и SHR в условиях стандартного светового режима и «свободно текущего ритма».**

Показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, ЧСС и двигательной активности у животных двух линий по данным телеметрического мониторинга представлены в табл. 1.

[М.Л. Благодиров М.Л. и др., 2018].

*Таблица 1*

**Артериальное давление, ЧСС и двигательная активность крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях «свободно текущего ритма» - полная 24-часовая темнота (24 ч : 0 ч), М ± m.**

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч
АДс сут мм рт.ст.	117.29±2.17	109,18 ± 3.31	202.72 ± 3.83	201.37 ± 5.69
АДс днев мм рт.ст.	116.54±2.12	110,8 ± 2.25	196.43 ± 4.83	196.2 ± 6.19
АДс ночн мм рт.ст.	118.05±2.32	108,43 ± 4.36	209.01 ± 2.94♦	207.03 ± 5.21
АДд сут мм рт.ст.	83.69 ± 3.82	79,5 ± 3.12	146.37 ± 4.14	144.77 ± 4.69
АДд днев мм рт.ст.	82.74 ± 3.23	78,24 ± 2.37	140.88 ± 4.46	140.43 ± 5.18
АДд ночн мм рт.ст.	84.48 ± 4.2	78,95 ± 3.89	151.86 ± 3.95	149.52 ± 4.2
ЧСС сут уд/мин	252.33±6.93	220,79 ±7.15*	299.64±4.86	324.56±6.15*
ЧСС днев уд/мин	238.42 ± 7.7	214,15 ±4.67*	282.63±5.09	310.74±5.67*
ЧСС ночн уд/мин	266.22±4.23♦	226,71±3.52*♦	316.64±6.63♦	339.67±6.69*♦
ДА сут баллы	2.91 ± 0.43	2,66 ± 0,37	1.62 ± 0.18	1.42 ± 0.14
ДА днев баллы	1.1 ± 0.15	1,14 ± 0,13	0.99 ± 0.06	0.99 ± 0.03
ДА ночн баллы	4.72 ± 0.89♦	3,71 ± 0,72♦	2.26 ± 0.34♦	1.89 ± 0.28♦

*Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч), ♦ - данные, достоверно отличающиеся от среднедневных значений при p ≤ 0,05.*

При стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto практически отсутствует разница между среднедневным и

средненочным систолическим и диастолическим артериальным давлением. У спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR средненочное систолическое АД достоверно выше среднедневного, однако, по диастолическому АД имеется лишь тенденция к увеличению в ночное время. Таким образом, для спонтанно-гипертензивных крыс, в отличие от нормотензивных животных, характерен акцентуированный околосуточный ритм артериального давления.

По ЧСС и двигательной активности у крыс обеих линий ночные показатели достоверно превышали дневные, наблюдались аналогичные закономерности распределения суточных значений исследуемых показателей. При этом необходимо отметить, что их уровни всё же имели отличия. Так, у крыс линии SHR ЧСС выше по сравнению с группой крыс линии Wistar-Kyoto в любое время суток. Уровень двигательной активности у них, напротив, ниже в ночное время и в течение суток в целом. Однако в дневное время двигательная активность у крыс обеих линий определяется практически на одинаковом минимальном уровне. На 7-е сутки пребывания животных в условиях полной 24-часовой темноты («свободно текущий ритм») были получены следующие результаты. У нормотензивных крыс отмечается тенденция к снижению уровня АДс как в дневное, так и в ночное время, но отличия не являлись статистически значимыми. У спонтанно-гипертензивных крыс АДс и АДд имели те же значения, что и при стандартном световом режиме. Разница заключалась лишь в том, что для АДс был характерен несколько больший разброс данных, в результате чего отличие между ночным и дневным его значениями перестало быть достоверным. Существенные особенности были отмечены при анализе сердечного ритма. У крыс линии Wistar-Kyoto ЧСС сут, ЧСС днев, ЧСС ночн достоверно снижались по сравнению со стандартным световым режимом. Однако у крыс линии SHR, напротив, все три показателя увеличились в условиях 24-часовой темноты. Вместе с тем, сохранился отчётливый околосуточный ритм, и ночные показатели по-прежнему достоверно превышали дневные в обеих группах. Важно отметить, что данные особенности сердечного ритма не сопровождались какими-либо изменениями уровня двигательной активности животных в зависимости от светового режима.

Данные, полученные путем нелинейного анализа ритма АД, ЧСС и двигательной активности в течение 24 часов, представлены в табл. 2. При оценке результатов у крыс линий SHR и WKY не выявлено статистически значимых отличий ритмических показателей околосуточного ритма АДс в условиях «свободно текущего ритма» по сравнению со стандартным световым режимом 12 ч : 12 ч.

Однако для АДд характерна иная картина. У нормотензивных крыс наблюдается достоверное увеличение магнитуды, размаха и мощности колебаний АДд давления в условиях 24-часовой темноты по сравнению со стандартным световым режимом. У крыс с генетически-обусловленной артериальной гипертензией подобных изменений не регистрировалось.

При анализе ритмических показателей ЧСС получены следующие результаты. Отмечается увеличение магнитуды, размаха и мощности колебаний у нормотензивных крыс и снижение этих показателей у гипертензивных крыс

линии SHR в условиях «свободно текущего ритма» по сравнению со стандартным световым режимом. Ритм двигательной активности характеризуется увеличением магнитуды, размаха и мощности колебаний в условиях «свободно текущего ритма» у нормотензивных крыс и не меняется у спонтанно-гипертензивных.

**Таблица 2**

**Показатели 24-часового профиля АДс, АДд, ЧСС и двигательной активности, определённые на основе нелинейного анализа, у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях «свободно текущего ритма» - полная 24-часовая темнота (24 ч : 0 ч), М ± m.**

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч
<b>Мезор</b>				
АДс мм рт.ст.	117.16±2.18	109,18 ± 3.31	202.94 ± 3.77	201.5 ± 5.5
АДд мм рт.ст.	83.48 ± 3.81	79,39 ± 3.12	146.47 ± 4.06	144.9 ± 4.59
ЧСС уд/мин	252.35±6.93	220,65±7.15*	298.06 ± 6.16	325.59 ± 7.4*
ДА баллы	2.94 ± 0.40	2,45 ± 0,32	1.58 ± 0.15	1.46 ± 0.15
<b>Магнитуда</b>				
АДс мм рт.ст.	10,69 ± 0,41	12,31 ± 1,23	14.95 ± 2.45	12.99 ± 2.04
АДд мм рт.ст.	8,94 ± 0,02	16,46 ± 2,78*	13.63 ± 2.27	10.28 ± 0.84
ЧСС уд/мин	47.99 ± 4.98	59.18 ± 6.19	47.0 ± 2.69	33.17 ± 1.28*
ДА баллы	1.87 ± 0.22	4.29 ± 0.49*	1.07 ± 0.07	1.11 ± 0.22
<b>Размах колебаний</b>				
АДс мм рт.ст.	20,17 ± 0,1	22,07 ± 0,34*	29.69 ± 4.94	24.23 ± 3.16
АДд мм рт.ст.	16,9 ± 0,85	28,35 ± 2,2*	27.14 ± 4.58	20.29 ± 1.6
ЧСС уд/мин	122.93±6.14	137.07 ± 7.05	93.75 ± 4.61	65.52 ± 2.0*
ДА Баллы	3.73 ± 0.43	7.74 ± 0.14*	2.21 ± 0.15	2.15 ± 0.39

Мощность колебаний (% ритма)				
АДс %	43,13 ± 10,3	52.49 ± 3.64	33.93 ± 7.25	28.91 ± 2.86
АДд %	32,71±12,01	75.03±13.83*	33.15 ± 6.93	22.53 ± 0.78
ЧСС %	49.47 ± 3.31	64.93 ± 4.24*	42.52 ± 5.56	20.94 ± 1.69*
ДА %	12.31 ± 1.17	23.8 ± 4.34*	10.37 ± 0.68	9.76 ± 1.72

Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч).

На основании полученных данных можно следующим образом охарактеризовать особенности хроноструктуры АД и ЧСС в норме и при артериальной гипертензии в ответ на депривацию светового воздействия. Ритмические показатели у крыс линии Wistar-Kyoto более гибко реагируют на изменения светового режима, что свидетельствует о довольно широких адаптационных возможностях сердечно-сосудистой системы при нормальном артериальном давлении. Что касается ритмических показателей АДс, АДд и ДА у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR в условиях 24-часового отсутствия света, то они указывают на стабильный и жесткий характер соответствующих функций. При оценке ритма частоты сердечных сокращений (ЧСС) у животных с генетически обусловленной артериальной гипертензией отмечается достоверное уменьшение магнитуды, размаха и мощности колебаний (% ритма), что говорит о тенденции к сужению границ адаптационного потенциала.

**Анализ структуры ритма экскреции электролитов у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR в условиях светового режима 12 ч : 12 ч и «свободно текущего ритма».**

Количество электролитов (ммоль), экскретируемых с мочой крысами линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме и в условиях «свободно текущего ритма» (полная 24-часовая темнота), представлены в табл. 3. Согласно полученным данным, у крыс линии Wistar-Kyoto при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) количество K<sup>+</sup> и Mg<sup>2+</sup> за ночной период достоверно выше по сравнению с дневным периодом. При сравнении количества выделяемых за дневной и ночной период Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> отличия недостоверны.

В условиях полной темноты у нормотензивных крыс уровень экскреции всех исследованных электролитов (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) достоверно выше в ночное время по сравнению с дневным. При этом при сравнении данных, полученных в условиях «свободно текущего ритма» с показателями стандартного светового режима, количество (ммоль) всех исследуемых электролитов, выделяемых за ночной время, а также в течение полных суток достоверно выше при режиме абсолютной 24-часовой темноты.

Таблица 3

Количество электролитов (ммоль), выделяемых за сутки, день и ночь при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях «свободно текущего ритма» - полная 24-часовая темнота (24 ч : 0 ч),  $M \pm m$ .

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч
Na+ сут	2,12 ± 0,44	6,22 ± 1,67*	3,51 ± 1,29	5,15 ± 1,77
Na+ днев	0,85 ± 0,07	1,09 ± 0,24	0,48 ± 0,16	0,5 ± 0,16
Na+ ночн	1,27 ± 0,37	5,13 ± 1,6*♦	3,03 ± 1,14♦	4,65 ± 1,65♦
K+ сут	4,51 ± 0,56	8,68 ± 1,24*	6,35 ± 1,44	11,0 ± 1,97
K+ днев	1,08 ± 0,17	0,99 ± 0,09	1,04 ± 0,42	0,88 ± 0,15
K+ ночн	3,43 ± 0,42♦	7,69 ± 1,3*♦	5,31 ± 1,17♦	10,12 ± 1,88♦
Ca2+ сут	0,06 ± 0,01	0,5 ± 0,11*	0,15 ± 0,03	0,24 ± 0,09
Ca2+ днев	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,003	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Ca2+ ночн	0,03 ± 0,003	0,47 ± 0,11*♦	0,12 ± 0,02♦	0,22 ± 0,09♦

Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч), ♦ - данные, достоверно отличающиеся от дневных значений при  $p \leq 0,05$ .

У крыс линии SHR обнаружены статистически значимые различия в концентрациях всех экскретируемых электролитов между ночным и дневным периодами как при обычном световом режиме, так и в условиях «свободно текущего ритма»: в ночное время количество выделяемых электролитов выше по сравнению с дневным временем. Однако в отличие от нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto у крыс линии SHR достоверных отличий по количеству экскретируемых электролитов между двумя режимами нет ни за один из исследуемых периодов времени (сутки, день, ночь).

Следует отметить, что объём диуреза у крыс линии Wistar-Kyoto при стандартном световом режиме составлял в среднем в дневное время 1 мл, в ночное время – 5 мл. У крыс линии SHR дневной диурез – 1,35 мл, ночной – 12,5 мл. В условиях «свободно текущего ритма» у крыс линии Wistar-Kyoto объёмы дневного и ночного диуреза практически не менялись, а у крыс линии SHR диурез усиливался и составлял в дневное время 1,64 мл, а в ночное – 21,2 мл. При этом для крыс линии Wistar-Kyoto характерно увеличение количества выделяемых в ночное время электролитов при полной 24-часовой темноте по сравнению с обычным режимом.

Представленные данные позволяют предположить, что у крыс линии SHR имеет место компенсаторное увеличение степени осмотического разведения мочи, что может быть направлено на предотвращение чрезмерной потери электролитов. У крыс линии Wistar-Kyoto концентрационная функция почек, напротив, усиливается. Следовательно, обмен электролитов в условиях полного отсутствия света у спонтанно гипертензивных крыс имеет более стабильный характер по сравнению с нормотензивными животными. Для обмена воды характерна обратная зависимость.

**Анализ секреции эпифизарного мелатонина в дневное и ночное время суток у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме и в условиях «свободно текущего ритма»**

Уровень эпифизарного мелатонина в крови оценивался по концентрации 6-COMT в моче, собранной у животных отдельно в дневное и ночное время суток. Результаты измерений представлены в табл. 4.

Анализ данных свидетельствует, прежде всего, о том, концентрация 6-COMT в моче крыс линии SHR достоверно ниже по сравнению с животными линии Wistar-Kyoto при любом из исследованных видов светового режима, причём как в дневное, так и в ночное время суток. Соответственно, сама по себе длительно существующая артериальная гипертензия сопровождается угнетением образования одного из важнейших медиаторов «биологических часов» – эпифизарного мелатонина.

**Таблица 4**

**Концентрация 6-COMT (нг/мл) у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях «свободно текущего ритма» (полная 24-часовая темнота),  $M \pm m$ .**

Период	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч	12 ч : 12 ч	24 ч : 0 ч
День	35,51 ± 2,45	19,79 ± 2,65*	17,53 ± 2,16▲	7,78 ± 1,97*▲
Ночь	41,85 ± 1,17♦	41,54 ± 1,36♦	27,29 ± 3,85♦▲	28,23 ± 6,29♦▲

*Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч), ♦ - данные, достоверно отличающиеся от дневных значений, ▲ - данные, достоверно отличающиеся от контрольной группы (крысы линии Wistar-Kyoto) при соответствующем световом режиме и в соответствующий период суток  $p \leq 0,05$ .*

Ночные показатели 6-COMT достоверно превышают дневные у животных обеих линий как при стандартном световом режиме, так и в условиях «свободно текущего ритма» (24-часовое отсутствие света). Следовательно, даже в условиях полного круглосуточного отсутствия света в течение 7 суток циркадианный ритм секреции эпифизарного мелатонина сохраняется как при нормальном артериальном давлении, так и при артериальной гипертензии. Более того, у животных обеих генетических линий в отсутствии света увеличивается разница между дневными и ночными значениями концентрации 6-COMT. При этом обращает на себя внимание тот факт, что при «свободно текущем ритме» (24-часовая темнота) уровень ночного 6-COMT практически не меняется по сравнению с дневным как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс. Однако наблюдается достоверное и достаточно выраженное снижение концентрации 6-COMT в дневные часы при режиме 24-часового отсутствия света. Причём, в процентном отношении это отличие более существенно для спонтанно гипертензивных крыс: у крыс линии Wistar-Kyoto

отмечается уменьшение содержания 6-COMT в моче на 44,27 %, а у животных линии SHR – на 55,62%.

Таким образом, полная депривация светового воздействия в течение нескольких суток негативно сказывается на продукции именно дневного мелатонина как при нормальном артериальном давлении, так и при гипертензии. Однако циркадианный ритм данной функции не страдает. Также необходимо отметить, что ночная продукция мелатонина не нарушается вообще. Вместе с тем, для гипертензивных крыс характерна пониженная выработка мелатонина по сравнению с контролем при любом из исследованных видов светового режима.

**Анализ околосуточного профиля АД, ЧСС и двигательной активности крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме и в условиях укороченной светлой фазы (режим 16 ч : 8 ч).**

Результаты, полученные при линейном анализе данных 24-часового мониторинга АД, ЧСС и двигательной активности методом телеметрического мониторинга у животных двух линий при разных световых режимах, представлены в табл. 5.

**Таблица 5**

**Артериальное давление, ЧСС и двигательная активность крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях укороченной светлой фазы суток (16 ч : 8 ч), М ± m.**

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	16 ч:8 ч	12 ч : 12 ч	16 ч:8 ч
АДс сут мм рт.ст.	117,2±1,8	118,98±1,94	187,13±5,56	184,73±6,02
АДс днев мм рт.ст.	115,9±1,85	115,46±2,09	181,87±5,53	183,82±6.37
АДс ночн мм рт.ст.	118,52±1,96	122,53±2,42	192,41±5,63	185,65±5,78
АДд сут мм рт.ст.	84,18±3,15	84,8±3,86	137,09±4,55	132,43±4,47
АДд днев мм рт.ст.	83,03±2,65	82,14±2,94	131,84±4,44	131,91±4,81
АДд ночн мм рт.ст.	85,33±3,66	87,49±4,9	142,38±4,75	132,95±4,17
ЧСС сут уд/мин	259,13±8,87	252,36±6,58	299,64±7,79	284,6±6,29
ЧСС днев уд/мин	243,41±9,34	232,88±10,27	272,73±5,58	281±9,69
ЧСС ночн уд/мин	274,85±9,38♦	271,89±3,55♦	326,7±10,2♦	288,23±3,34*
ДА сут баллы	2,69±0,41	2,6±0,26	2,36±0,18	2,26±0,22



ДА днев баллы	1,05±0,13	1,45±0,23	1,05±0,13	2,05±0,27*
ДА ночн баллы	4,33±0,82♦	3,75±0,43♦	3,66±0,29♦	2,3±0,18*

*Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч), ♦ - данные, достоверно отличающиеся от среднедневных значений при  $p \leq 0,05$ .*

Как у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto, так и у спонтанно гипертензивных крысы линии SHR отсутствуют достоверные отличия между среднедневными и средненочными значениями как систолического, так и диастолического АД. У нормотензивных крыс средненочные показатели ЧСС и двигательной активности достоверно превышают среднедневные значения при любом из исследованных световых режимов. Вместе с тем аналогичная закономерность характерна для гипертензивных крыс только при световом режиме 12 ч : 12 ч. В режиме укороченной светлой фазы (16 ч : 8 ч) различия между ночным и дневными значениями исчезают. Таким образом, изменение светового режима в сторону уменьшения длительности светлой фазы с 12 ч до 8 ч не оказало влияния ни на один из показателей, исследованных методом линейного анализа у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto. У спонтанно гипертензивных крыс линии SHR это привело к уменьшению ночных показателей ЧСС и ДА и к исчезновению достоверной разницы между ночными и дневными значениями. Интересен тот факт, что при нахождении животных в условиях полной темноты на 7-е сутки дневные и ночные, а также суточные показатели ЧСС превышают контрольные, при этом ночные показатели достоверно превышают дневные, то есть сохраняется отчетливый околосуточный ритм.

Данные, полученные при нелинейном анализе ритма артериального давления, ЧСС, двигательной активности в течение суток представлены в табл. 6.

У крыс линии Wistar-Kyoto магнитуда, размах колебаний и мощность ритма для АДс достоверно выше при световом режиме 16 ч : 8 ч по сравнению со стандартным световым режимом 12 ч : 12 ч. Для АДд характерно статистически значимое увеличение магнитуды в условиях укороченной светлой фазы суток. Размах и мощность колебаний (% ритма) не имеют достоверных отличий от стандартного режима 12 ч : 12 ч, но вместе с тем прослеживается выраженная тенденция к увеличению.

При оценке аналогичных показателей применительно к ЧСС были получены следующие результаты. У крыс линии Wistar-Kyoto выявлено достоверное увеличение магнитуды и размаха колебаний при режиме 16 ч : 8 ч по сравнению с режимом 12 ч : 12 ч. По другим показателям достоверных отличий нет.

Таблица 6

Результаты нелинейного анализа 24-часового профиля АДс, АДд, ЧСС и двигательной активности у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях укороченной светлой фазы суток (16 ч : 8 ч),  $M \pm m$ .

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	16 ч : 8 ч	12 ч : 12 ч	16 ч : 8 ч
<b>Мезор</b>				
АДс мм рт.ст.	116,98±1,71	120,07±2,01	190,27±5,66	185,3±6,09
АДд мм рт.ст.	84,08±3,05	85,71±3,86	141,44±3,71	135,09±6,32
ЧСС уд/мин	259,01±8,82	250,63±5,16	306,83±4,6	291,48±8,71
ДА баллы	2,7±0,36	2,58±0,29	2,46±0,32	2,89±0,42
<b>Магнитуда</b>				
АДс мм рт.ст.	4,05±1,34	9,01±1,5*	8,55±1,5	13,09±2,19
АДд мм рт.ст.	4,77±0,11	8,3±2,004*	12,16±2,81	12,93±2,71
ЧСС уд/мин	47,31±2,66	71,84±6,99*	46,43±4,78	60,75±4,76
ДА баллы	3,5±0,96	2,66±0,5	2,62±0,38	1,92±0,38
<b>Размах колебаний</b>				
АДс мм рт.ст.	8,1±2,67	17,43±2,83*	17,11±3,01	23,71±3,02
АДд мм рт.ст.	9,54±0,21	13,14±3,91	23±5,5	23,8±4,26
ЧСС уд/мин	83,53±4,8	114,22±7,4*	86,23±6,04	291,48±8,71*
ДА баллы	6,4±1,35	5,39±1,066	1,94±0,87	2,89±0,42
<b>Мощность колебаний (% ритма)</b>				
АДс %	13,05±3,9	29,41±6,21*	16,62±4,27	19,58±3,01
АДд %	16,44±0,96	25,3±7,18	28,13±8,07	24,48±5,03
ЧСС %	58,83±5,93	72,32±5,29	58,88±3,79	59,58±5,17
ДА %	20,49±2,93	18,51±2,78	20,71±3,31	10,05±2,66*

Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч).

При оценке ритмических показателей суточного ритма систолического и диастолического артериального давления у крыс линии SHR статистически значимых отличий обнаружено не было. Однако для ЧСС характерно достоверное увеличение размаха в условиях укороченной светлой фазы суток (16 ч : 8 ч) по сравнению со стандартным световым режимом. Что касается двигательной активности, то у крыс линии SHR мощность колебаний данного показателя достоверно снижается при световом режиме 16 ч : 8 ч по сравнению со стандартным световым режимом 12 ч : 12 ч.

В целом можно отметить, что для нормотензивных крыс характерно большее количество изменений ритмологических показателей, оцениваемых методом нелинейного анализа, по сравнению с гипертензивными животными. Таким образом, как и в условиях «свободно текущего ритма», при укороченной светлой фазе суток для крыс линии Wistar-Kyoto характерна более гибкая реакция хроноструктуры сердечно-сосудистой системы по сравнению с гипертензивными крысами. Примечательно, что размах колебаний ЧСС у крыс линии SHR при полном 24-часовом отсутствии света достоверно уменьшался, а при световом режиме 16 ч : 8 ч, он, напротив, увеличивается.

**Анализ структуры ритма АД, ЧСС и двигательной активности у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR в условиях стандартного светового режима 12 ч : 12 ч и при соотношении тёмной и светлой фаз суток 20 ч : 4 ч.**

Результаты телеметрического мониторинга АД, ЧСС и двигательной активности у животных линий Wistar-Kyoto и SHR при разных световых режимах, представлены в табл. 7.

При стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto практически отсутствует разница между среднедневным и средненочным систолическим и диастолическим артериальным давлением. У крыс линии SHR при режиме 12 ч : 12 ч имеется тенденция к превышению средненочных показателей систолического и диастолического АД относительно среднедневных, однако, данные отличия не имеют статистической значимости. Характерно, что при режиме 20 ч : 4 ч данная тенденция исчезает. При укороченной светлой фазе суток средненочные и среднедневные значения АДс и АДд у спонтанно-гипертензивных крыс становятся практически одинаковыми.

При анализе результатов частоты сердечных сокращений при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) отмечен достоверно более высокий уровень данного в ночное время по сравнению с дневным у крыс обеих генетических линий. В условиях укороченной светлой фазы суток достоверных отличий по данному показателю не выявлено ни у нормотензивных, ни у гипертензивных животных, то есть разница между ночными и дневными уровнями ЧСС исчезает. Подобная закономерность при нахождении крыс в режиме 16 ч : 8 ч возникала только у крыс линии SHR. Характерно, что в условиях 24-часовой темноты достоверная разница между ночными и дневными значениями сердечного ритма сохранялась у крыс обеих линий.

Таблица 7

Артериальное давление, ЧСС и двигательная активность крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях укороченной светлой фазы суток (20 ч : 4 ч),  $M \pm m$ .

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч
АДс сут мм рт.ст.	117,2±1,8	121,34±4,35	187,13±5,56	197,37±14,18
АДс днев мм рт.ст.	115,9±1,85	119,61±4,34	181,87±5,53	187,15±6,44
АДс ночн мм рт.ст.	118,52±1,96	123,12±4,15	192,41±5,63	189,51±8,24
АДд сут мм рт.ст.	84,18±3,15	88,87±7,28	137,09±4,55	138,57±8,14
АДд днев мм рт.ст.	83,03±2,65	87,99±7,54	131,84±4,44	138,29±7,73
АДд ночн мм рт.ст.	85,33±3,66	89,79±7,09	142,38±4,75	138,88±8,7
ЧСС сут уд/мин	259,13±8,87	232,66±9,38	299,64±7,79	281,73±10,44
ЧСС днев уд/мин	243,41±9,34	220,65±7,1	272,73±5,58	268,99±8,75
ЧСС ночн уд/мин	274,85±9,38♦	244,81±11,68	326,7±10,2♦	294,86±14,31
ДА сут баллы	2,69±0,41	2,64±0,27	2,36±0,18	2,48±0,54
ДА днев баллы	1,05±0,13	2,57±0,37*	1,05±0,13	1,76±0,37
ДА ночн баллы	4,33±0,82♦	2,7±0,23	3,66±0,29♦	2,99±0,75

Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч), ♦ - данные, достоверно отличающиеся от средневесовых значений при  $p \leq 0,05$ .

При оценке двигательной активности обращает на себя внимание достоверное увеличение средневесового значения данного показателя у нормотензивных животных при световом режиме 20 ч : 8 ч по сравнению с режимом 12 ч : 12 ч. Также отмечается исчезновение разницы между уровнем ДА в ночное время в условиях значительного укорочения светлой фазы суток (до 4 часов при режиме 20 ч : 4 ч) как у нормотензивных, так и у спонтанно гипертензивных животных.

Данные, полученные путем нелинейного анализа ритма АД, ЧСС, двигательной активности в течение суток представлены в табл. 8.

Таблица 8

Показатели 24-часового профиля САД, ДАД, ЧСС и двигательной активности, определённые на основе нелинейного анализа, у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях укороченной светлой фазы суток (20 ч : 4 ч),  $M \pm m$ .

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч
<b>Мезор</b>				
АДс мм рт.ст.	116,98±1,71	121,42±4,39	190,27±5,66	181,69±12,42
АДд мм рт.ст.	84,08±3,05	88,87±7,32	141,44±3,71	134,8±10,56
ЧСС уд/мин	259,01±8,82	231,82±9,14	306,83±4,6	288,6±8,43
ДА баллы	2,7±0,36	2,79±0,33	2,46±0,32	2,72±0,51
<b>Магнитуда</b>				
АДс мм рт.ст.	4,05±1,34	9,29±1,61*	8,55±1,5	13,31±0,95*
АДд мм рт.ст.	4,77±0,11	8,92±2,65	12,16±2,81	12,3±2,66
ЧСС уд/мин	47,31±2,66	52,8±4,46	46,43±4,78	57,78±5,4
ДА баллы	3,5±0,96	3,15±0,4	2,62±0,38	2,5±1,05
<b>Размах колебаний</b>				
АДс мм рт.ст.	8,1±2,67	17,47±2,83*	17,11±3,01	25,03±2,44
АДд мм рт.ст.	9,54±0,21	17,66±5,32	23±5,5	23,85±4,87
ЧСС уд/мин	83,53±4,8	95,24±6,84	86,23±6,04	101,31±9,17
ДА баллы	6,4±1,35	6,1±0,65	1,94±0,87	4,69±1,82
<b>Мощность колебаний (% ритма)</b>				
АДс %	13,05±3,9	20,54±3,17	16,62±4,27	29,47±1,39*
АДд %	16,44±0,96	23,8±3,75	28,13±8,07	31,46±3,9
ЧСС %	58,83±5,93	52,03±4,45	58,88±3,79	48,38±2,89
ДА %	20,49±2,93	17,28±4,16	20,71±3,31	17,14±7,29

Примечание: \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч).

При оценке результатов у крыс линии Wistar-Kyoto магнитуда и размах колебаний для АДс имеют достоверно более высокий уровень при резко укороченной светлой фазе суток (световой режим 20 ч : 4 ч) по сравнению со стандартным световым режимом. Достоверные отличия отдельных показателей суточного ритма АДс были обнаружены и у крыс линии SHR. Так, магнитуда и мощность колебаний в условиях укороченной светлой фазы суток были достоверно увеличены при режиме 20 ч : 4 ч.

Ритмологические показатели АДд в обеих группах исследования практически не имели отличий при разных световых режимах. По показателям суточного ритма ЧСС и двигательной активности в течение суток достоверных отличий также обнаружено не было.

Таким образом, можно констатировать, что для режима максимально укороченной светлой фазы суток (20 ч : 4 ч) характерны наименьшие изменения ритмологических показателей АД, ЧСС и ДА, рассчитанных методом нелинейного анализа ритма, причём как по сравнению с режимом 16 ч : 8 ч, так и с условиями «свободно текущего ритма». Возможно, в данном случае возникает определённая адаптация к уменьшению длительности светлой фазы, в связи с чем реакции хроноструктуры становятся не настолько явными, как при режиме 16 ч : 8 ч. Что касается режима «свободно текущего ритма», при котором наблюдаются существенные отличия ряда показателей от режима 12 ч : 12 ч, особенно у нормотензивных животных, то, по-видимому, полное отсутствие света в течении нескольких суток представляет для «биологических часов» организма качественно иную ситуацию. Данные условия могут стимулировать более выраженный ответ хроноструктуры, направленный на адаптацию, однако, при артериальной гипертензии эти механизмы проявляются существенно слабее.

**Анализ структуры ритма экскреции электролитов у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR в условиях светового режима 12 ч : 12 ч и укороченной светлой фазы суток (соотношения тёмной и светлой фаз 16 ч : 8 ч, 20 ч : 4 ч).**

Количество электролитов (ммоль), экскретируемых с мочой крысами линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме и в условиях светового режима 16 ч : 8 ч, представлены в табл. 9.

В контрольной группе (крысы линии Wistar-Kyoto) при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) достоверные отличия между ночными и дневными значениями характерны только для  $K^+$ . При сравнении количества выделяемых за дневной и ночной период  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  статистически значимых отличий не обнаружено.

В условиях укороченной светлой фазы при соотношении тёмной и светлой фаз суток 16 ч : 8 ч у нормотензивных крыс уровень экскреции  $K^+$ ,  $Na^+$  с мочой, достоверно выше в ночное время по сравнению с дневным временем. Для  $Ca^{2+}$  характерна выраженная тенденция к увеличению ночной его экскреции над дневной, чего не наблюдалось при стандартном световом режиме.

При сравнении показателей экскреции электролитов, полученных при

режиме 16 ч : 8 ч со стандартным световым режимом 12 ч : 12 ч у крыс линии Wistar-Kyoto обращает на себя внимание достоверное увеличение экскреции всех исследуемых электролитов в ночное время.

**Таблица 9**

**Показатели экскреции электролитов (ммоль) у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме 12 ч : 12 ч и при соотношении тёмной и светлой фазы суток 16 ч : 8 ч, М ± m.**

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	16 ч : 8 ч	12 ч : 12 ч	16 ч : 8 ч
Na+ сут	2,12 ± 0,44	3,47±0,66	3,51 ± 1,29	8,97±0,66*
Na+ днев	0,85 ± 0,07	0,44±0,1*	0,48 ± 0,16	1,94±0,71
Na+ ночн	1,27 ± 0,37	3,03±0,59*♦	3,03 ± 1,14♦	7,03±0,9*♦
K+ сут	4,51 ± 0,56	9,39±0,62*	6,35 ± 1,44	10,12±1,1
K+ днев	1,08 ± 0,17	1,17±0,22	1,04 ± 0,42	0,89±0,39
K+ ночн	3,43 ± 0,42♦	8,22±0,46*♦	5,31 ± 1,17♦	9,52±1,01*♦
Ca2+ сут	0,06 ± 0,01	0,3±0,1*	0,15 ± 0,03	0,17±0,02
Ca2+ днев	0,03 ± 0,01	0,07±0,03	0,03 ± 0,01	0,04±0,01
Ca2+ ночн	0,03 ± 0,003	0,23±0,07*	0,12 ± 0,02♦	0,12±0,02♦

*Примечание:* \* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч), ♦ - данные, достоверно отличающиеся от дневных значений при  $p \leq 0,05$ .

У крыс линии SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) количество K+, Na+, Ca2+, выделяемых с мочой за ночной период, достоверно выше по сравнению с дневным периодом. Подобная закономерность сохраняется и в условиях укороченного светлого периода суток (16 ч : 8 ч). При режиме 16 ч : 8 ч наблюдается также увеличение ночной экскреции Na+ и K+, однако, количество выделяемого Ca2+ остаётся на том же уровне, что и при стандартном световом режиме.

В табл. 10 приведены результаты оценки уровня экскреции электролитов в условиях максимально укороченного периода светового воздействия (при соотношении тёмной и светлой фаз суток 20 ч : 4 ч).

У крыс линии Wistar-Kyoto при режиме 20 ч : 4 ч по сравнению со стандартным световым режимом отмечается увеличение суточной и ночной экскреции Na+ и Ca2+. Дневные показатели всех исследованных электролитов остаются на том же уровне, что и при режиме 12 ч : 12 ч. При укороченной светлой фазе суток появляются достоверные отличия между уровнем ночной и дневной экскреции Na+ и Ca2+.

У гипертензивных крыс линии SHR отмечаются достоверные отличия между ночными и дневными уровнями экскреции всех электролитов (интенсивность экскреции во всех случаях выше ночью), причём как при стандартном световом режиме, так и в условиях резко укороченной светлой фазы суток. Аналогичная закономерность характерна для крыс линии SHR и при соотношении светлой и тёмной фаз суток 16 ч : 8 ч, а также в условиях «свободно текущего ритма». Таким образом, при артериальной гипертензии

суточный ритм экскреции электролитов обладает высокой устойчивостью и сохраняется при любой степени выраженности дефицита светового воздействия. Однако в отличие от крыс линии Wistar-Kyoto у животных линии SHR при режиме 20 ч : 4 ч не происходит каких-либо изменений в интенсивности экскреции электролитов по сравнению с обычным световым режимом (12 ч : 12 ч). Подобная ситуация отмечается и при режиме полной темноты.

*Таблица 10*

**Показатели экскреции электролитов (ммоль) у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и в условиях укороченного светового воздействия (20 ч : 4 ч), М ± m.**

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч
Na+ сут	2,12 ± 0,44	17,32 ± 1,04*	3,51 ± 1,29	2,44 ± 0,66
Na+ днев	0,85 ± 0,07	2,1 ± 1,04	0,48 ± 0,16	0,24 ± 0,06
Na+ ночн	1,27 ± 0,37	15,22 ± 3,32*♦	3,03 ± 1,14♦	2,21 ± 0,62♦
K+ сут	4,51 ± 0,56	9,63 ± 2,06*	6,35 ± 1,44	4,2 ± 1
K+ днев	1,08 ± 0,17	2,97 ± 1,02	1,04 ± 0,42	0,37 ± 0,06
K+ ночн	3,43 ± 0,42♦	6,66 ± 1,86	5,31 ± 1,17♦	3,83 ± 0,99♦
Ca2+ сут	0,06 ± 0,01	0,33 ± 0,11*	0,15 ± 0,03	0,12 ± 0,04
Ca2+ днев	0,03 ± 0,01	0,07 ± 0,04	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Ca2+ ночн	0,03 ± 0,003	0,25 ± 0,07*♦	0,12 ± 0,02♦	0,11 ± 0,04♦

*Примечание:*\* - данные, достоверно отличающиеся от стандартного светового режима (12 ч : 12 ч), ♦ - данные, достоверно отличающиеся от дневных значений при  $p \leq 0,05$ .

Оценивая результаты исследования экскреции электролитов, можно отметить следующие основные закономерности. У крыс обеих генетических линий (нормотензивных и гипертензивных), как правило, существующие при обычном световом режиме различия между интенсивностью ночной и дневной экскреции электролитов, не претерпевают существенных изменений под влиянием дефицита светового воздействия. Для гипертензивных крыс характерны более выраженные отличия между ночными и дневными показателями экскреции всех электролитов по сравнению с нормотензивными крысами. При этом данные отличия не нарушаются в условиях укорочения (и даже отсутствия) светлой фазы суток. У нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto при любом из исследованных видов изменённого светового режима отмечается усиление экскреции Ca<sup>2+</sup>, а у гипертензивных крыс линии SHR этого не наблюдается ни при одном из режимов. В целом же можно отметить, что в условиях изменённого фотопериода разной степени выраженности для крыс с нормальным артериальным давлением характерны более существенные изменения уровня экскреции электролитов. Данные наблюдения преимущественно согласуются с данными, полученными при исследовании функционального состояния сердечно-сосудистой системы методом телеметрического мониторинга.

При анализе концентрации 6-COMT (нг/мл) у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и при дефиците видимого



света с соотношением тёмной и светлой фаз суток 20 ч : 4 ч выявлены следующие закономерности (табл. 11).

*Таблица 11*

**Концентрация 6-СОМТ (нг/мл) у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12 ч : 12 ч) и при дефиците видимого света с соотношением тёмной и светлой фаз суток 20 ч : 4 ч,  $M \pm m$ .**

Период	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч	12 ч : 12 ч	20 ч : 4 ч
День	35,51 ± 2,45	34,34 ± 2,40	17,53 ± 2,16 ▲	14,33 ± 2,89 ▲
Ночь	41,85 ± 1,17♦	40,54 ± 1,18♦	27,29 ± 3,85♦▲	31,00 ± 3,74♦▲

*Примечание:* ♦ - данные, достоверно отличающиеся от дневных значений, ▲ - данные, достоверно отличающиеся от контрольной группы (крысы линии Wistar-Kyoto) при соответствующем световом режиме и в соответствующий период суток  $p \leq 0,05$ .

У крыс обеих линий отмечается достоверно более высокий уровень 6-СОМТ в моче в ночное время по сравнению с дневным как при стандартном световом режиме 12 ч : 12 ч, так и в условиях существенного дефицита видимого света при соотношении тёмной и светлой фаз суток 20 ч : 4 ч. Следовательно, значительное сокращение длительности светлой фазы не вызывает нарушения циркадианного ритма продукции мелатонина ни в норме, ни при артериальной гипертензии. Содержание в моче 6-СОМТ у животных линии SHR достоверно снижено по сравнению с группой нормотензивных животных как при световом режиме 12 ч : 12 ч, так и при режиме 20 ч : 4 ч. Вместе с тем, у животных обеих линий при режиме 20 ч : 4 ч не обнаружены статистически значимые изменения содержания 6-СОМТ в моче по сравнению с режимом 12 ч : 12 ч ни в дневное, ни в ночное время суток. Напомним, что в условиях круглосуточной темноты (режим 24 ч : 0 ч) в дневное время имело место достоверное снижение концентрации 6-СОМТ как у нормотензивных, так и у гипертензивных животных. При этом ночные показатели также не отличались при двух режимах. Таким образом, можно констатировать, что в условиях значительного сокращения продолжительности светлой фазы суток (но не круглосуточного отсутствия света) изменений продукции эпифизарного мелатонина по сравнению со стандартным световым режимом не происходит. Также сохраняется циркадианный ритм его синтеза. У спонтанно гипертензивных крыс уровень продукции мелатонина ниже по сравнению с нормотензивными крысами при любом из исследованных нами световых режимов (при режимах с соотношением тёмной и светлой фаз суток 12 ч : 12 ч, 20 ч : 4 ч, 24 ч : 0 ч).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования позволили установить ряд особенностей, касающихся ритмической организации отдельных функций организма при первичной артериальной гипертензии в условиях изменённого фотопериода, характеризующегося укорочением светлой фазы суток:

1. Ритмические показатели АДс, АДд, ЧСС и двигательной активности при первичной артериальной гипертензии существенно отличаются от таковых в контрольной группе, при этом в течение длительного времени (12 недель) данные показатели у крыс линии SHR носят относительно стабильный характер. На начальных сроках развития артериальной гипертензии имеет место усиление экскреции  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , на более поздних сроках наблюдается задержка  $\text{Na}^+$  в организме, однако, ритмическая организация экскреции электролитов с мочой не нарушается.

2. При «свободно текущем ритме» (в условиях длительного круглосуточного отсутствия видимого света) наблюдается изменение по сравнению со стандартным световым режимом ночных показателей сердечного ритма, которые носят разнонаправленный характер: при нормальном АД отмечается снижение ЧСС, а при артериальной гипертензии – увеличение; также подвергаются изменениям хронобиологические показатели: магнитуда, размах и мощность колебаний сердечного ритма увеличиваются в контроле и снижаются на фоне артериальной гипертензии.

3. Укорочение светлой фазы суток до 8 и до 4 часов (соотношение светлой и тёмной фаз 16 ч : 8 ч и 20 ч : 4 ч) не вызывает достоверных изменений среднесуточных, среднедневных и средненочных значений АД и ЧСС ни у нормотензивных, ни у спонтанно гипертензивных крыс. Вместе с тем пребывание в режиме 16 ч : 8 ч при нормальном АД сопровождается увеличением магнитуды, размаха и мощности колебаний систолического АД, а также размаха колебаний ЧСС, а при артериальной гипертензии – лишь увеличением размаха колебаний ЧСС. В условиях светового режима 20 ч : 4 ч изменения характеры лишь для отдельных хронобиологических показателей как у нормотензивных, так и у гипертензивных животных.

4. В условиях круглосуточного отсутствия света происходит усиление ночной экскреции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  у крыс с нормальным артериальным давлением и не меняется у спонтанно гипертензивных. Околосуточный ритм выделения электролитов с преобладанием их ночной экскреции над дневной более отчётливо выражен у спонтанно гипертензивных крыс при стандартном световом режиме, не нарушаясь в условиях «свободно текущего ритма».

5. При укороченном световом воздействии (режим 16 ч : 8 ч) у крыс с нормальным АД наблюдается усиление ночной экскреции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , а при режиме 20 ч : 4 ч – только  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . У гипертензивных крыс при режиме 16 ч : 8 ч происходит повышение интенсивности экскреции  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , при режиме 20 ч : 4 ч изменений активности выделения электролитов не отмечается (как и в условиях круглосуточного отсутствия света). Суточный ритм экскреции электролитов у крыс линии SHR не нарушается ни при одном из вариантов изменённого фотопериода с укороченной светлой фазой суток.

6. При длительно существующей артериальной гипертензии наблюдается снижение активности продукции эпифизарного мелатонина, причём как в ночное, так и в дневное время суток. В условиях 24-часового отсутствия света происходит подавление секреции мелатонина в дневное время и у животных с нормальным АД, и у спонтанно гипертензивных, однако, в обеих группах выработка мелатонина в ночное время не меняется по сравнению со стандартным световым режимом.

7. Для длительно существующей артериальной гипертензии при ограничении светового воздействия характерен относительно более стабильный и жёсткий ритм АД и экскреции электролитов по сравнению с контролем. Однако в хроноструктуре ЧСС возникают выраженные изменения, способные ограничить адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы.

*Практические рекомендации.* Как показали результаты нашего исследования, при артериальной гипертензии биологические ритмы сердечно-сосудистой системы приобретают более жёсткий характер. В этой связи лицам, страдающим артериальной гипертензией, необходимо в случае длительного пребывания в условиях с укороченной естественной светлой фазой суток применять искусственный световой режим с достаточной степенью освещённости и длительности воздействия света в течение суток. Результаты работы могут быть использованы для разработки современных принципов хронодиагностики и хронофармакотерапии заболеваний, в патогенезе которых участвуют те или иные механизмы, обусловленные десинхронозом.

*Перспективы дальнейшей разработки темы.* Представленные в данной работе результаты показали, что дефицит видимого света оказывает как при нормальном артериальном давлении, так и при артериальной гипертензии существенное влияние на биологические ритмы сердечно-сосудистой системы, что также сопровождается изменением ритма экскреции электролитов и продукции эпифизарного мелатонина. Представляется целесообразным с использованием аналогичных методов продолжить исследования хроноструктуры организма в условиях изменённого фотопериода с усиленным световым воздействием, в частности, при фототерапии, удлинённой светлой фазе суток, при «световом загрязнении» и т.д.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Медведева Е.В., Летошнева А.С., Рабинович А.Э., Горячев В.А., Благодрагов М.Л. Исследование околосуточных колебаний метаболизма электролитов и их экскреции с использованием методики капиллярного электрофореза // Мат. Научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 55-летию медицинского факультета РУДН. - г. Москва, 1 октября 2016 г. - Москва, 2016. – С. 46.

2. Blagonravov M., Goryachev V., Chibisov S., Frolov V., Ram B. Singh, Medvedeva E., Bryk A. Features of temporal organization of systolic blood pressure under long-term genetic hypertension // World Heart Journal. Important abstracts

presented in the World Congress on Chronomedicine, October 5-6, 2016, King George's Medical University, Lucknow (Up), India. – 2016. – Vol.8. – № 4. – P. 390.

3. Blagonravov M.L., Bryk A.A., Medvedeva E.V., Goryachev V.A., Korshunova A.Yu., Azova M.M., Chibisov S.M., Syatkin S.P., Smirnova A.V., Varvanina G.G. Melatonin production in essential hypertension under common and modified light schedules // *Neuropsychobiology: 29-th Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms*, Berlin (Germany), June 23-25, 2017. – 2016. – Vol. 74. – N 4. – P. 230.

4. Брык А.А., Медведева Е.В., Арефьева В.Д., Летошнева А.С., Рабинович А.Э., Темеров Д.А. Секреция эпифизарного мелатонина при удлинённом световом воздействии у спонтанно гипертензивных крыс // *Мат. VIII международной научной конференции «Science4Health»*. Москва, РУДН, 13-15 апреля 2017 г. – Москва: РУДН, 2017. – С. 167.

**5. Благонравов М.Л., Медведева Е.В., Брык А.А., Горячев В.А., Азова М.М., Величко Э.В. Особенности экскреции электролитов на ранних стадиях развития артериальной гипертензии у крыс линии SHR // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164. – № 7. – С. 21-24.**

6. Blagonravov M.L., Chibisov S.M., Bryk A.A., Medvedeva E.V., Kurlaeva A.O., Letoshneva A.S., Rabinovich A.E. Altered light regimen in the pathogenesis of cardiovascular diseases // *III Medical Conference «Chrono-Cardiometabolic Diseases»*, Lebanon, April 1 2018. – Lebanon, 2018. – P. 46-47.

**7. Благонравов М.Л., Медведева Е.В., Брык А.А., Горячев В.А., Рабинович А.Э., Летошнева А.С., Демуров Е.А. Суточный профиль артериального давления, сердечного ритма, экскреции электролитов и двигательной активности в условиях «свободно текущего ритма» у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Том 166. – № 8. – С. 146-151.**

8. Blagonravov M.L., Bryk A.A., Medvedeva E.V., Goryachev V.A., Chibisov S.M., Syatkin S.P., Azova M.M., Zotova T.Yu. The effect of bright light on blood pressure and heart rate in essential hypertension // *Neuropsychobiology: 30-th Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms*, Groningen (The Netherlands), June 21-24, 2018. – 2017. – Vol. 76. – N 1. – P. 7.

9. Благонравов М.Л., Брык А.А., Медведева Е.В., Горячев В.А., Чибисов С.М., Курлаева А.О. Особенности суточного профиля артериального давления и сердечного ритма при моделировании фототерапии у спонтанно-гипертензивных крыс // *Современные вопросы биомедицины. Мат. III Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием*. – 2018. – Том 2. - № 3. – С. 37-41.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-COMT – 6-сульфатоксимелатонин

ELISA – enzyme linked immunoadsorbent assay

SHR – spontaneously hypertensive rats

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДд днев – среднедневное диастолическое артериальное давление

АДд ночн – средненочное диастолическое артериальное давление

АДд сут – среднесуточное диастолическое артериальное давление

АДс днев – среднедневное систолическое артериальное давление

АДс ночн) – средненочное систолическое артериальное давление

АДс сут – среднесуточное систолическое артериальное давление

ДА – двигательная активность

ДА днев – среднедневная двигательная активность

ДА ночн – средненочная двигательная активность

ДА сут – среднесуточная двигательная активность

ИФА – иммуноферментный анализ

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧСС днев – среднедневная частота сердечных сокращений

ЧСС ночн – средненочная частота сердечных сокращений

ЧСС сут – среднесуточная частота сердечных сокращений

## РЕЗЮМЕ

**кандидатской диссертации Е.В. Медведевой «Роль дефицита видимого света в изменении профиля ритмической организации состояния сосудистого тонуса при первичной артериальной гипертензии».**

В представленном диссертационном исследовании изучались особенности хроноструктуры АД, ЧСС, экскреции электролитов и продукции эпифизарного мелатонина на модели первичной артериальной гипертензии при изменённом фотопериоде, характеризующимся дефицитом видимого света. Объектом исследования являлись спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR, а также нормотензивные крысы линии Wistar (контроль), у которых проводили 24-регистратцию АД, ЭКГ и двигательной активности с помощью методики телеметрического мониторинга, определяли концентрацию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , выделяемых с мочой за сутки, дневной и ночной периоды с помощью методики капиллярного электрофореза, а также оценивали продукцию эпифизарного мелатонина по концентрации в моче 6-сульфатоксимелатонина в дневное и в ночное время методом ИФА. Было установлено, длительно существующая артериальная гипертензия при ограничении длительности светового воздействия характеризуется относительно более стабильным и жёстким ритмом АД и экскреции электролитов по сравнению с контролем. Однако в хроноструктуре ЧСС возникают выраженные изменения, способные ограничить адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы. В условиях 24-часового отсутствия света происходит подавление секреции мелатонина в дневное время как при нормальном АД, так и на фоне АГ.

## ABSTRACT

**of the thesis «The impact of visible light deficiency on the profile of the rhythmic organization of the state of vascular tone in primary hypertension».**

In the present work the features of the chronostructure of BP, heart rate, activity, electrolyte excretion and epiphyseal melatonin production was studied on the animal model of primary hypertension under altered light patterns characterized by a deficit of visible light. The subject of the study was presented by spontaneously hypertensive rats (SHR strain) and normotensive Wistar-Kyoto rats (the controls) in which BP, ECG and activity was registered continuously for 24 hours using the method of telemetric monitoring, concentration of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Ca}^{2+}$  excreted with urine for 24 hours, for a day and night periods was measured and also production of epiphyseal melatonin was estimated by the concentration of 6-sulfatoxymelatonin in the day and night periods using ELISA. It was found that long term hypertension under restriction of the duration of visible light exposure is characterized a relatively more stable and rigid rhythms of BP and electrolyte excretion compared with the controls. However chronostructure of HR demonstrates considerable changes which can limit adaptation reserves of the cardio-vascular system. Under 24-h absence of visible light melatonin secretion is inhibited during the daytime both in the group of normal BP and in case of hypertension.