

УДК 612.13:616-008.6:612.014.44-022.36:612.062(045)

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-129-134

ТЕРЕШКИНА Н. Е., ЗЛОБИНА О. В., ИВАНОВ А. Н.,
ДОЛГОВ А. А.

Влияние продолжительности воздействия непрерывным освещением на обратимость микроциркуляторных нарушений при экспериментальном десинхронозе

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», г. Саратов, Россия
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
e-mail: nteresh@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.04.18; принята к печати 25.05.18

Резюме

Цель исследования – оценка степени обратимости микроциркуляторных нарушений при моделировании LL-десинхроноза в зависимости от продолжительности воздействия непрерывным освещением.

Материал и методы. Микроциркуляцию изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии. Самцов крыс подвергали непрерывной световой стимуляции в течение 10 (группа 1) и 21 (группа 2) суток, а затем содержали при естественном освещении 21 день.

Результаты. Непрерывное освещение вызывало нарушение микрогемодинамики, которое после нормализации светового режима у крыс группы 1 имело тенденцию к восстановлению. У животных группы 2 микрокровоток не восстанавливался.

Выводы. Обратимость изменений может служить критерием разграничения адаптивной реакции на неадекватный фотопериод и LL-десинхроноза.

Ключевые слова: микроциркуляция, десинхроноз, лазерная доплеровская флоуметрия, обратимость микроциркуляторных нарушений, стресс

Для цитирования: Терешкина Н. Е., Злобина О. В., Иванов А. Н., Долгов А. А. Влияние продолжительности воздействия непрерывным освещением на обратимость микроциркуляторных нарушений при экспериментальном десинхронозе. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(3): 129–134. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-129-134

UDC 612.13:616-008.6:612.014.44-022.36:612.062(045)

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-129-134

TERESHKINA N. Ye., ZLOBINA O. V., IVANOV A. N.,
DOLGOV A. A.

Effect of duration of exposure to continuous illumination on reversibility of microcirculatory disorders in experimental desynchronization

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky», Saratov, Russia
410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya street, 112
e-mail: nteresh@mail.ru

Received 16.04.18; accepted 25.05.18

Summary

The aim of the study was to assess the degree of reversibility of microcirculatory disorders in the modeling of LL desynchronization depending on the duration of exposure to continuous illumination.

Material and methods. Microcirculation was studied by laser Doppler flowmetry. Male rats were subjected to continuous light stimulation for 10 (group 1) and 21 (group 2) days, and then kept under natural light for 21 days.

Results. Continuous lighting caused a disturbance of microhemodynamics which tended to recover after normalization of the light regime in the rats of group 1. In the animals of group 2, circulation in microvessels was not restored.

Conclusions. Reversibility of the changes can serve as a criterion for distinguishing the adaptive response to inadequate photoperiod and LL-desynchronization.

Key words: microcirculation, desynchronization, laser Doppler flowmetry, reversibility of microcirculatory disorders, stress

For citation: Tereshkina N. Ye., Zlobina O. V., Ivanov A. N., Dolgov A. A. Effect of duration of exposure to continuous illumination on reversibility of microcirculatory disorders in experimental desynchronization. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(3):129–134. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-129-134

Введение

Физическое и нервно-психическое состояние человека находится в непосредственной зависимости от биоритмической адаптации, оптимальный уровень которой обеспечивается слаженностью циркадианных ритмов, устойчивостью их фазовой архитектуры и синхронностью с внешними циклическими событиями [5]. Патологическое рассогласование циркадианных ритмов в результате нарушения естественного фотопериода, называемое световым десинхронозом, в настоящее время рассматривается как фактор риска развития болезней сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем, а также онкологических заболеваний [2, 6, 9, 16]. Крайне негативное влияние на здоровье человека светового десинхроноза, частота возникновения которого возрастает в связи с особенностями современного образа жизни [2, 16], предопределяет пристальное внимание исследователей к изучению различных аспектов этого патологического состояния. Показано, что десинхронизацию биоритмов могут вызывать быстрая смена времени наступления дня и ночи, например, при трансмеридианных перелетах (jet lag), изменение цикла «свет – темнота» за счет искусственного освещения, в частности, при работе в ночную смену и т. д. [2, 5, 16]. Кроме того, в условиях эксперимента установлено, что наиболее тяжелые последствия для животных имеет полное «отключение» внешнего ритмозадатчика путем создания непрерывного освещения (LL-десинхроноз) [3]. Проведенные ранее собственные исследования свидетельствуют о том, что световая десинхронизация характеризуется выраженными стадийными изменениями микроциркуляции [7].

В свете концепции общего адаптационного синдрома нарушение циркадианного ритма рассматривается как мощный стрессовый фактор [6, 16]. Вместе с тем следует отметить, что стресс-реакция, в первую очередь, имеет адаптивное значение, т. е. обеспечивает приспособление организма к изменяющимся условиям среды, и наблюдаемые при этом расстройства полностью обратимы. Негативные последствия стрессовой ситуации, связанной с действием неадекватных по силе и/или продолжительности раздражителей, обозначаются в литературе как дистресс, который зачастую характеризуется развитием необратимых патологических изменений [5]. Следовательно, обратимость нарушений при аномальной световой стимуляции может быть рассмотрена в качестве критерия адаптации/дезадаптации организма к изменению цикличности или «отключению» главного внешнего ритмозадатчика.

В связи с этим **целью** исследования являлась оценка степени обратимости микроциркуляторных нарушений при моделировании LL-десинхроноза в зависимости от продолжительности воздействия непрерывным освещением.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 225 ± 25 г, которые были случайным образом разделены на три равные группы: контрольную (группа К) и две опытные. Все животные имели постоянный доступ к воде и пище *ad libitum*. Крысы группы К в течение всего эксперимента находились в условиях нормального фотопериода – естественного освещения. Животных опытных групп подвергали круглосуточному воздействию света в течение 10 (группа 1) и 21 (группа 2) суток для моделирования светового десинхроноза. При этом комбинировали естественное освещение (в течение светового дня) и искусственное (в темное время суток), обеспечиваемое лампой дневного света, которая дает освещенность, эквивалентную лампе накаливания мощностью 60 Вт. По истечении указанных сроков пребывания животных в условиях нарушенного фотопериода их содержали в течение 21 суток в условиях естественного освещения. Все эксперименты выполняли в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным. Для достижения наркоза за 5 мин до проведения манипуляций (записи ЛДФ-грамм) крысам внутримышечно вводили комбинацию Телазола (Zoetis Inc, США) в дозе 0,1 мл/кг и Ксиланита («НитаФарм», Россия) в дозе 0,1 мг/кг.

Для изучения микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) использовали анализатор «ЛАКК-ОП» (производство НПП «Лазма», Россия). Регистрацию ЛДФ-грамм в опытных группах проводили на 10-е и 21-е сутки эксперимента, а также через 21 сутки содержания животных в условиях нормального фотопериода. Контрольные ЛДФ-граммы получали от интактных животных группы К.

При записи ЛДФ-грамм световодный зонд фиксировали на коже дистального отдела задней конечности животного. Длительность регистрации сигнала составляла 8 мин. Проводили определение показателя перфузии М в перфузионных единицах (пф. ед.), ее среднеквадратического отклонения (СКО, пф. ед.), коэффициента вариации (%), а также абсолютных амплитуд эндотелиальных (0,01–0,076 Гц), нейрогенных (0,076–0,2 Гц), миогенных (0,2–0,74 Гц), дыхательных (0,74–2,0 Гц) и пульсовых (2,0–5,0 Гц) колебаний микроциркуляции с помощью спектрального вейвлет-анализа [15]. Нормированные амплитуды колебаний в каждом из диапазонов вычисляли по общепринятой формуле: $(A/3 \cdot \text{СКО})100$.

Полученные результаты были обработаны с использованием программы «Statistica 10» (StatSoft, США). Поскольку полученные данные большей частью не соответствовали закону нормального распределения, для сравнения показателей использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного эксперимента было установлено, что у животных опытной группы 1 на 10-е сутки отмечалось статистически значимое снижение показателя перфузии по сравнению с контролем в среднем на 19 % при высокой вариабельности значений (табл. 1). Наблюдалась тенденция к повышению величин СКО и коэффициента вариации, не достигающая статистической значимости. Показатели абсолютных амплитуд колебаний перфузии, обусловленных как активными, так и пассивными механизмами регуляции микрокровотока, после 10-дневного круглосуточного освещения у животных группы 1 также достоверно снижались (табл. 2). При этом амплитуды нейрогенных осцилляций уменьшились по отношению к контролю на 35 %, миогенных – на 45 %, дыхательных – на 58 %, пульсовых – на 29 %. Аналогичная закономерность наблюдалась для нормированных амплитуд колебаний перфузии (табл. 3). Достоверное снижение данного показателя для миогенного компонента составило 40 %, дыхательного – 63 %, пульсового – 40 %. Уменьшение нормированной амплитуды колебаний для эндотелиального и нейрогенного компонентов не имело статистической значимости.

Через 21 сутки пребывания в условиях естественного освещения у животных группы 1 наблюдалась тенденция к восстановлению показателей перфузии (табл. 1). Так, величина показателя перфузии возросла, хотя и незначительно (на 11 %), в сравнении с таковой по окончании 10-дневного непрерывного светового воздействия. При этом отмечалось существенное снижение величин СКО (на 54 %) и коэффициента вариации (на 46 %). Все три анализируемых показателя приблизились к контрольным значениям, составив, соответственно, 90, 67 и 74 % величин, зарегистрированных у интактных животных. После нормализации освещения у животных группы 1 абсолютные амплитуды колебаний перфузии во всех

изучаемых диапазонах в целом оставались на прежнем, сниженном относительно контроля уровне (табл. 2). В то же время величины нормированных амплитуд колебаний, достоверно увеличиваясь в сравнении с 10-ми сутками эксперимента, демонстрировали тенденцию к увеличению практически до контрольных цифр (табл. 3).

Значительно более выраженные изменения показателей перфузии были зарегистрированы у животных группы 2. На 21-е сутки после круглосуточного освещения отмечалось статистически значимое снижение перфузии на 26 % от контрольной величины (табл. 1). В отличие от 10-дневного круглосуточного освещения, 21-дневное воздействие привело к статистически значимому снижению СКО и коэффициента вариации – на 47 и 27 % соответственно. Абсолютные амплитуды колебаний перфузии, связанных с действием активных и пассивных факторов, значительно (в 1,3–2,3 раза) снижались относительно контрольных величин (табл. 2). Изменения абсолютных амплитуд колебаний по сравнению с группой 1 не носили статистически значимого характера, за исключением амплитуды эндотелиальных осцилляций, величина которой уменьшилась на 34 %. При сравнении с контрольной группой у животных группы 2 отмечалась также тенденция к увеличению нормированных амплитуд колебаний перфузии (табл. 3); повышение данного показателя в 1,6 раз оказалось статистически значимым только для нейрогенных осцилляций. Вместе с тем по сравнению с группой 1 значения нормированных амплитуд колебаний перфузии достоверно повышались во всех диапазонах колебаний, характеризующих как активные механизмы регуляции микрокровотока (в 1,6–2,2 раз), так и пассивные (в 2,6–3 раза).

После 21-суточного пребывания животных группы 2 в условиях нормального фотопериода достоверно сниженными по сравнению с контролем оставались показатель перфузии на 16 % и ее СКО на 45 %

Таблица 1

Динамика изменения основных показателей перфузии у крыс при экспериментальном световом десинхронозе

Table 1

Dynamics of changing of the main perfusion indices in experimental desynchronosis in rats

Группа животных	Условия содержания	Показатель перфузии, пф. ед.	Среднеквадратическое отклонение, пф. ед.	Коэффициент вариации, %
К (n=10)	НФ (контроль)	11,36 (10,6; 11,9)	0,64 (0,4; 1,3)	5,6 (3,1; 11,4)
1 (n=10)	КСВ 10 суток	9,16 (6,5; 12,3), $p_1=0,001$	0,8 (0,3; 1,3), $p_1=0,25$	8,92 (3,2; 15,6), $p_1=0,06$
	КСВ 10 суток + НФ 21 сутки	10,28 (7,4; 14,1), $p_1=0,005, p_2=0,16$	0,43 (0,2; 0,6), $p_1=0,16, p_2=0,02$	4,14 (2,1; 6,1), $p_1=0,28, p_2=0,007$
2 (n=10)	КСВ 21 сутки	8,49 (7,4; 10,4), $p_1=0,0003, p_2=0,27$	0,36 (0,2; 1,2), $p_1=0,005, p_2=0,006$	4,21 (2,0; 13,3), $p_1=0,14, p_2=0,02$
	КСВ 21 сутки + НФ 21 сутки	9,55 (7,8; 13,5), $p_1=0,01, p_3=0,17$	0,35 (0,2; 0,6), $p_1=0,01, p_3=0,34$	3,7 (1,9; 6,7), $p_1=0,045, p_3=0,74$

Примечание: здесь и далее НФ – нормальный фотопериод; КСВ – круглосуточное световое воздействие; n – количество особей в группе. В каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p_1 определяли по сравнению с контролем; p_2 – по сравнению с 10-ми сутками эксперимента (КСВ 10 суток) и p_3 – по сравнению с 21-ми сутками эксперимента (КСВ 21 сутки).

Динамика изменения абсолютных амплитуд колебаний перфузии у крыс при экспериментальном световом десинхронозе

Table 2

Dynamics of changing of the absolute wavelet amplitudes of perfusion in experimental desynchronosis in rats

Абсолютные амплитуды колебаний, пф. ед.	Группа животных				
	К (n=10)	1 (n=10)		2 (n=10)	
		КСВ 10 суток	КСВ 10 суток + НФ 21 сутки	КСВ 21 сутки (n=10)	КСВ 21 сутки + НФ 21 сутки
Эндотелиальных	0,2 (0,11; 0,51)	0,13 (0,07; 0,18), $p_1=0,25$	0,1 (0,05; 0,26), $p_1=0,009, p_2=0,11$	0,089 (0,06; 0,11), $p_1=0,001, p_2=0,009$	0,08 (0,04; 0,13), $p_1=0,002, p_3=0,80$
Нейрогенных	0,2 (0,1; 0,47)	0,13 (0,09; 0,16), $p_1=0,02$	0,13 (0,07; 0,29), $p_1=0,01, p_2=0,18$	0,12 (0,1; 0,17), $p_1=0,03, p_2=0,43$	0,1 (0,06; 0,18), $p_1=0,009, p_3=0,41$
Миогенных	0,18 (0,09; 0,38)	0,1 (0,06; 0,14), $p_1=0,01$	0,1 (0,08; 0,15), $p_1=0,06, p_2=0,62$	0,09 (0,07; 0,13), $p_1=0,004, p_2=0,43$	0,11 (0,07; 0,16), $p_1=0,07, p_3=0,12$
Дыхательных	0,19 (0,11; 0,33)	0,08 (0,05; 0,12), $p_1=0,0002$	0,07 (0,05; 0,09), $p_1=0,0001, p_2=0,84$	0,1 (0,03; 0,26), $p_1=0,03, p_2=0,97$	0,09 (0,06; 0,15), $p_1=0,0009, p_3=0,77$
Пульсовых	0,084 (0,07; 0,14)	0,06 (0,04; 0,1), $p_1=0,02$	0,08 (0,03; 0,28), $p_1=0,26, p_2=0,22$	0,058 (0,02; 0,09), $p_1=0,02, p_2=0,93$	0,07 (0,05; 0,09), $p_1=0,0001, p_3=0,25$

(табл. 1). Статистически значимого изменения этих показателей по сравнению с 21-ми сутками эксперимента не отмечалось. Значения абсолютных амплитуд колебаний перфузии, кроме амплитуды миогенных осцилляций, оказались достоверно сниженными относительно соответствующих показателей в контроле (табл. 2): на 57 % для эндотелиальных, на 50 % для нейрогенных, на 52 % для дыхательных и на 17 % для пульсовых осцилляций. Изменения нормированных амплитуд колебаний (табл. 3) ни в одном из регуляторных диапазонов не имели статистически значимых различий ни относительно контрольной группы, ни в сравнении с группой 1.

Возникающий как следствие длительной дизритмии световой десинхроноз, аналогично другим десинхронозам, в своем развитии у человека и животных проходит ряд последовательных стадий [6, 9]. При

этом на ранних этапах появляются незначительные функциональные изменения обратимого характера, а в конечном итоге, развиваются органические изменения в органах и системах, обусловленные грубыми поломками биоритмов в связи с нарушением работы главного внутреннего пейсмекера, расположенного в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, а также эпифиза [3, 6, 16]. В связи с этим важно отличать десинхроноз от комплекса адаптивно-приспособительных реакций организма, возникающих при изменении временных взаимоотношений с окружающей средой, – физиологического стресса [1, 16]. Одним из критериев, на основании которых можно дифференцировать эти состояния, может служить обратимость возникающих нарушений.

В результате настоящего исследования было установлено, что непрерывное освещение продол-

Таблица 3

Динамика изменения нормированных амплитуд колебаний перфузии у животных при экспериментальном световом десинхронозе

Table 3

Dynamics of changing of the normalized wavelet amplitudes of perfusion in experimental desynchronosis in rats

Нормированные амплитуды колебаний, отн. ед.	Группа животных				
	К (n=10)	1 (n=10)		2 (n=10)	
		КСВ 10 суток	КСВ 10 суток + НФ 21 сутки	КСВ 21 сутки (n=10)	КСВ 21 сутки + НФ 21 сутки
Эндотелиальных	9,76 (6,88; 13,94)	6,8 (2,03; 15,6), $p_1=0,049$	8,4 (5,08; 13,34), $p_1=0,24, p_2=0,24$	10,8 (3,03; 13,4), $p_1=0,08, p_2=0,04$	8,42 (4,34; 12,81), $p_1=0,21, p_3=0,05$
Нейрогенных	10,3 (7,6; 13,64)	7,18 (2,63; 18,16), $p_1=0,049$	9,75 (6,5; 14,88), $p_1=0,33, p_2=0,06$	14,89 (4,68; 20,14), $p_1=0,007, p_2=0,009$	11,56 (4,96; 16,78), $p_1=0,39, p_3=0,15$
Миогенных	9,37 (4,58; 12,84)	5,62 (1,84; 12,97), $p_1=0,03$	9,63 (5,38; 16,84), $p_1=0,84, p_2=0,02$	11,47 (2,2; 14,82), $p_1=0,052, p_2=0,015$	12,06 (5,58; 20,43), $p_1=0,12, p_3=0,65$
Дыхательных	11,31 (4,65; 25,2)	4,24 (1,45; 8,28), $p_1=0,003$	7,07 (4,19; 12,63), $p_1=0,049, p_2=0,03$	12,88 (2,2; 29,97), $p_1=0,77, p_2=0,02$	10,22 (3,72; 16,72), $p_1=1,00, p_3=0,84$
Пульсовых	5,15 (1,8; 10,7)	3,08 (1,32; 5,52), $p_1=0,015$	7,43 (2,79; 16,62), $p_1=0,43, p_2=0,007$	6,92 (1,65; 10,37), $p_1=0,20, p_2=0,009$	7,74 (3,72; 14,86), $p_1=0,076, p_3=0,77$

жительностью 10 и 21 сутки сопровождалось нарушением микрогемодинамики, характеризующимся снижением показателя перфузии. Однако если после 10-дневной неадекватной световой стимуляции микроциркуляторные нарушения носили транзиторный характер и демонстрировали очевидную тенденцию к восстановлению после содержания животных в условиях естественного фотопериода, то 21-дневный десинхроноз характеризовался более стойким снижением перфузии.

Следует отметить, что после 10-дневной круглосуточной световой стимуляции, т. е. в стадии регуляторных нарушений, на первый план выступало изменение перфузии, связанное с дыхательным компонентом, который характеризует состояние микроциркуляции на уровне венул, и миогенным компонентом, обеспечивающим регуляцию микрокровотока на уровне прекапиллярных сфинктеров [4, 10, 13]. Застойные явления в посткапиллярных венулах и спазм прекапиллярных сфинктеров, приводящие к закрытию нутритивного русла, относят к первым признакам нарушения микроциркуляции [4].

При более длительном 21-дневном световом десинхронозе (в стадии структурных нарушений) ведущее значение в регуляции тонуса микрососудов за счет поддержания спазма приобретает эндотелиальный компонент, что, вероятно, свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении вазодилатирующей активности эндотелия микрососудов [10, 14]. Как и при 10-дневном световом воздействии, в данном случае наблюдался спазм прекапиллярных сфинктеров. Спастическое состояние при этом, очевидно, приобрело стойкий характер, что характерно для хронического стресса [12]. Кроме того, после круглосуточного 21-дневного освещения наблюдалось снижение абсолютных амплитуд во всех регуляторных диапазонах в сочетании с уменьшением СКО, что указывало на общее угнетение модуляции кровотока [8].

Через 21 сутки после нормализации режима «свет – темнота» у животных группы 1 происходило усиление притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, о чем свидетельствовало повышение показателя перфузии практически до нормы [8], а также тенденция к повышению амплитуд пульсовой и дыхательной волн [10, 13]. Это указывало на постепенное восстановление микроциркуляции, т. е. обратимый характер первоначально зарегистрированных изменений. Данное предположение подтверждается тем, что величины нормированных амплитуд колебаний, обусловленных активными тонусформирующими механизмами, обнаруживали тенденцию к росту практически до контрольных значений, а также тем, что нормированные показатели осцилляций, определяющих пассивную модуляцию микрокровотока, демонстрировали достоверное увеличение, особенно выраженное для пульсовых волн. Сохранение сниженных показателей абсолютных амплитуд, очевидно, указывало на то, что восстановление модуляции микрокровотока в течение периода наблюдения было неполным.

Период естественного ритма освещения, составивший 21 сутки, у животных группы 2 не оказывал

влияния на выраженность микроциркуляторных нарушений, вызванных 21-дневной аномальной световой стимуляцией. Отсутствие тенденции к восстановлению перфузии, ее СКО и коэффициента вариации указывало на более стойкое по сравнению с группой 1 сохранение нарушений микроциркуляции, по-видимому, связанное с переходом их в следующую стадию – стаз [4]. Амплитуды колебаний, характеризующих механизмы регуляции тонуса микрососудов, оставались практически неизменными при сравнении их с аналогичными величинами, зафиксированными после окончания воздействия круглосуточного освещения. Вместе с тем следует отметить, что длительное нарушение перфузии ткани, снабжаемой через капиллярную сеть спазмированного прекапилляра, приводит к развитию здесь гипоксии и, вследствие этого, возникновению локальных патологических изменений, вплоть до малигнизации [12]. Возможно, это один из механизмов онкогенеза, часто наблюдаемого при световом десинхронозе у лабораторных животных [3, 11].

Таким образом, содержание лабораторных крыс в условиях круглосуточного освещения приводит к статистически достоверным нарушениям микроциркуляции, выраженность и стойкость которых зависит от продолжительности негативного воздействия. Содержание животных в условиях аномального освещения в течение 10 суток приводит к развитию обратимых изменений перфузии кожи, что свидетельствует о развитии у животных регуляторных нарушений – физиологической стресс-реакции. Круглосуточная световая стимуляция в течение 21 суток вызывает у крыс более значительные и стойкие расстройства микроциркуляции, что свидетельствует о формировании у животных LL-десинхроноза. Следовательно, обратимость микроциркуляторных нарушений может служить критерием разграничения этих состояний.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов./The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиолог. наук. – 2004. – Т. 35. – № 2. – С. 57–72. [Agadzhanyan NA, Gubin DG. Desynchronization: Mechanisms of Development from Molecular to Systemic Levels. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2004;35(2):57–72 (In Russ.)].
2. Анисимов В. Н., Виноградова И. А., Букалев А. В. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы // *Вопр. онкол.* – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 302–313. [Anisimov VN, Vinogradova IA, Bukalev AV i dr. The light desynchronization and the risk of cancer in humans: the state of the problem. *Voprosy onkologii*. 2013;59(3):302–313 (In Russ.)].
3. Анисимов В. Н., Виноградова И. А., Букалев А. В. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы // *Вопр. онкол.* – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 15–27. [Anisimov VN, Vinogradova IA, Bukalev AV i dr. Light-induced desynchronization and risk of malignant tumors in

laboratory animals: state of the problem. Voprosy onkologii. 2014;60(2):15–27 (In Russ.).

4. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // *Казан. мед. журн.* – 2014. – Т. 95. – № 1. – С. 63–69. [Barhatov IV. Laser doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2014;95(1):63–69 (In Russ.).]

5. Ежов С. Н., Кривошеиков С. Г. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхронизации при временной адаптации // *Бюлл. Сибир. отд-я РАМН.* – 2004. – № 4. – С. 77–83. [Ezhov SN, Krivosheikov SG. Chronoresistance, biorhythms and functional reserves of an organism in phases of desynchronization at time adaptation. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2004;(4):77–83 (In Russ.).]

6. Зарипов А. А., Янович К. В., Потанов Р. В., Корнилова А. А. Современные представления о десинхронизации // *Соврем. пробл. науки и образования.* – 2015. – № 3. – С. 25–29. [Zaripov AA, Yanovich KV, Potanov RV, Kornilova AA. Modern concepts of desynchronization. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(3):25–29 (In Russ.).]

7. Иванов А. Н., Злобина О. В., Журкин К. И. и др. Изменения микроциркуляции при экспериментальном световом десинхронизации // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – Т. 16. – № 1 (61). – С. 43–48. [Ivanov AN, Zlobina OV, Zhurkin KI, i dr. Microcirculatory changes caused by experimental light induced desynchronization. 2017;16(1):43–48 (In Russ.).]

8. Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А., Литвин Ф. Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. – М.: РУДН ГНЦ лазерной медицины, 2012. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v ocenke sostoyaniya i rasstrojstv mikrocirkulyacii krovi.* Moscow: RUDN GNC lazernoj mediciny; 2012 (In Russ.).]

9. Костенко Е. В., Маневич Т. М., Разумов Н. А. Десинхронизация как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярной патологии // *Лечебное дело.* – 2013. – № 2. – С. 104–116. [Kostenko EV, Manevich TM, Razumov NA. Desynchronization as one of the most important factors of cerebrovascular disease. *Lechebnoe delo.* 2013;(2):104–116. (In Russ.).]

10. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2014. – Т. 13. – № 1 (49). – С. 83–99. [Krupatkin AI. Kolebaniya krovotoka – novyy diagnosticheskiy yazyk v issledovanii mikrocirkulyacii. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* 2014;13(1):83–99 (In Russ.).]

11. Лотош Т. А., Виноградова И. А., Букалев А. В., Анисимов В. Н. Модифицирующее влияние постоянного освещения на организм крыс в зависимости от сроков начала воздействия // *Фундамент. исслед.* – 2013. – № 5. – С. 308–313. [Lotosh TA, Vinogradova IA, Bukalev AV, Anisimov VN. Modifying influence of constant lightening on the organism of rats depending on the timing of the impact. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013;(5–2):308–313 (In Russ.).]

12. Хугаева В. К. Легенды и реальные закономерности микроциркуляции // *Патогенез.* – 2013. – Т. 11. – № 2. – С. 32–41. [Hugaeva VK. Legends and real pattern of microcirculation. *Patogenez.* 2013;11(2):32–41 (In Russ.).]

13. Чуян Е. Н., Трибрат Н. С. Методические аспекты применения метода лазерной доплеровской флоуметрии // *Ученые записки Таврич. нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Серия: Биол., химия.* – 2008. – Т. 21. – № 2 (60). – С. 156–171. [Chuyan EN, Tribirat NS. Metodicheskie aspekty primeneniya metoda lazernoj dopplerovskoj floumetrii // *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta imeni V. I. Vernad'skogo. Seriya: Biologiya, himiya.* 2008;21(2):156–171 (In Russ.).]

14. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO et al. The human microcirculation regulation of flow and beyond. *Circ Res.* 2016;118(1):157–172. Doi: 10.1161/circresaha.115.305364.

15. Humeau A, Koitka A, Abraham P et al. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats // *Phys Med Biol.* 2004;49(5):843–857. Doi: 10.1088/0031-9155/49/5/014.

16. Koch CE, Leinweber B, Drengberg BC et al. Interaction between circadian rhythms and stress // *Neurobiol Stress.* 2017;6:57–67. Doi: 10.1016/j.ynstr.2016.09.001.

Информация об авторах

Терешкина Наталия Евгеньевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: nteresh@mail.ru.

Злобина Ольга Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: zlobinaow@mail.ru.

Иванов Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Долгов Артем Александрович – студент ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: artem_dolgov_98@mail.ru.

Authors information

Tereshkina Natalia Ye. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: nteresh@mail.ru.

Zlobina Olga V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Senior Researcher of the Central Scientific Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: zlobinaow@mail.ru.

Ivanov Alexey N. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Leading Researcher of the Department of Fundamental and Clinical Experimental Research of Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Head of the Central Scientific Research Laboratory of Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Dolgov Artem A. – a student of Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation e-mail: artem_dolgov_98@mail.ru.