
ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ЭКСКРЕЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ “СВОБОДНО ТЕКУЩЕГО РИТМА” У КРЫС ЛИНИЙ WISTAR-KYOTO И SHR

М.Л.Благонравов, Е.В.Медведева, А.А.Брык, В.А.Горячев,
А.Э.Рабинович, А.С.Летошнева, Е.А.Демуров

Кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А.Фролова Медицинского института ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов, Москва, РФ

Представлены результаты исследования хроноструктуры АД, сердечного ритма, экскреции электролитов и двигательной активности в условиях “свободно текущего ритма”, т.е. депривации светового воздействия. Эксперименты проводились на взрослых самцах крыс линий Wistar-Kyoto (нормотензивные) и SHR (спонтанно-гипертензивные), у которых проводили 24-часовую регистрацию АД, биопотенциалов сердца (ЭКГ) и двигательной активности методом телеметрического мониторинга, а также оценивали уровень экскреции электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) в ночное и дневное время. Установлено, что суточный профиль АД, ЧСС, экскреторной функции почек и двигательной активности при “свободно текущем ритме” претерпевает более существенные изменения у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto по сравнению с гипертензивными крысами линии SHR. Однако у гипертензивных крыс наблюдаются выраженные изменения ритмических характеристик ЧСС, способные ограничить диапазон адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, электролиты, спонтанно-гипертензивные крысы, “свободно текущий ритм”, телеметрическое мониторинг

подавляющее большинство людей во всем мире ведет активную деятельность в условиях искусственно создаваемого светового режима, главной особенностью которого является удлиненная светлая фаза суток. Вместе с тем отдельные довольно многочисленные группы испытывают хронический дефицит светового воздействия в дневное время, что может неблагоприятно сказываться как на состоянии высшей нервной деятельности, так и на соматическом здоровье. В основном это касается жителей северных регионов и Заполярья, у которых при измененном фотопериодизме отмечаются

нарушения нормальной циркадианной структуры АД, причем как у лиц с нормальным сосудистым тонусом, так и у пациентов с гипертонической болезнью [2]. При хроническом недостатке света отмечается также более высокий уровень депрессивных расстройств, что преимущественно связывают со снижением активности продукции серотонина в ЦНС [5,6,8]. Однако даже в средних широтах в осенне-зимний период многие люди подвержены так называемым сезонным аффективным расстройствам, что может быть обусловлено влиянием фотопериода на функции гиппокампа [9]. Необходимо отметить, что в основном внимание исследователей, занимающихся данной проблемой, сосредоточено именно на психической сфере. Реакции

Адрес для корреспонденции: blagonravovm@mail.ru. Благонравов М.Л.

сердечно-сосудистой системы, включая структуру ее биологических ритмов, на изменения параметров светового режима остаются во многом малоизученными. Поскольку система регуляции АД объединяет в себе целый комплекс различных механизмов, оценка ее ритмической составляющей требует учета по крайней мере нескольких показателей, отражающих их активность. В частности, среди множества факторов, способствующих развитию артериальной гипертензии, особое значение имеют нарушения водно-солевого обмена. При этом почечные механизмы регуляции сосудистого тонуса характеризуются 24-часовой периодичностью, определяемой циркадианными ритмами метаболизма воды и электролитов [4,7]. Показано также, что суточная динамика и уровень экскреции Na^+ , K^+ , Ca^{2+} зависят от сезона года и условий освещения [1].

В данном исследовании нами была предпринята попытка оценить состояние суточного профиля АД, сердечного ритма, экскреции электролитов и двигательной активности у нормотензивных и гипертензивных крыс с использованием модели “свободно текущего ритма” [3], т.е. при длительном круглосуточном отсутствии света. Очевидно, что в подобной ситуации человек оказывается крайне редко. Данная модель была использована для создания утрированных условий дефицита видимого света для оценки возможных кратковременных реакций сердечно-сосудистой и выделительной систем, которые при менее выраженном воздействии могли бы оказаться не столь заметными.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на крысах-самцах ($n=20$) линий SHR (спонтанно-гипертензивные крысы) и Wistar-Kyoto (крысы с нормальным АД) в двух параллельных сериях. 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.).

В I серии (SHR $n=5$; Wistar-Kyoto $n=5$) проводили непрерывную 24-часовую регистрацию АД, ЭКГ и двигательной активности с помощью методики телеметрического мониторинга. Во II серии, в которой животные были распределены по группам, как и в I серии, оценивалась экскреция электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) с использованием методики капиллярного электрофореза. Все животные к началу эксперимента находились в возрасте 36-38 нед.

В обеих сериях экспериментов животные содержались последовательно при двух видах све-

тового режима. Стандартный искусственный световой режим (контроль) при соотношении светлой и темной фаз суток 12:12 ч. Светлая фаза — 07:00-19:00 ч, освещенность — 350 люкс на уровне глаз животных, темная фаза — 19:00-07:00 ч (менее 0.5 люкс). “Свободно текущий ритм” (24:0 ч) — полная темнота круглосуточно (менее 0.5 люкс). Животные содержались в каждом режиме в течение 7 сут. Оценка соответствующих показателей проводилась на 7-е сутки.

Во время эксперимента каждое животное содержалось в отдельной клетке. В помещении подерживалась постоянная температура 23°C. Кормление животных проводилось постоянно в одно и то же время суток — 19:00 ч.

В I серии у животных проводили непрерывную 24-часовую (07:00-07:00 ч) регистрацию АД, ЭКГ во II стандартном отведении и двигательной активности с помощью телеметрического мониторинга на оборудовании “Data Sciences International”. Для этого животным в ходе хирургической операции под общим наркозом имплантировали радиотрансмиттеры модели TL11M2-C50-PXT (устройства, мониторирующие АД, биопотенциалы сердца, а также двигательную активность и в виде радиосигнала передающие сигнал на специальные радиоприемники). Регистрация АД осуществлялась посредством катетера, установленного в просвет брюшной аорты и закрепленного с помощью тканевого гемостатического адгезива. Для мониторинга ЭКГ под мышцы грудной клетки фиксировались электроды в проекции электрической оси сердца. Запись всех показателей начинали через 10 сут после имплантации радиотрансмиттеров. Таким образом, животные во время эксперимента находились в свободном двигательном и пищевом режиме.

Все данные сохранялись в памяти компьютера. Их обработка проводилась с помощью программы “Dataquest A.R.T. 4.2 Gold”. Оценивались следующие показатели: среднесуточные (07:00-07:00 ч), среднедневные (07:00-19:00 ч) и средненочные (19:00-07:00 ч) значения систолического АД ($\text{САД}_{\text{сут}}$, $\text{САД}_{\text{днев}}$, $\text{САД}_{\text{ночн}}$), диастолического АД ($\text{ДАД}_{\text{сут}}$, $\text{ДАД}_{\text{днев}}$, $\text{ДАД}_{\text{ночн}}$), ЧСС ($\text{ЧСС}_{\text{сут}}$, $\text{ЧСС}_{\text{днев}}$, $\text{ЧСС}_{\text{ночн}}$) и двигательной активности ($\text{ДА}_{\text{сут}}$, $\text{ДА}_{\text{днев}}$, $\text{ДА}_{\text{ночн}}$).

С использованием программы “Chronos-Fit” [10] 24-часовой профиль АД, ЧСС и двигательной активности также подвергался нелинейному анализу, представляющему собой комбинацию частичного Фурье-анализа с методом пошаговой регрессии. Определялись мезор — средний уровень исследуемого показателя за 24-часовой период; магнитуда — максимальное отклонение исследуемого показателя от мезора; размах колебаний — разность

между максимальным и минимальным значением исследуемого показателя; мощность колебаний (% ритма) — хронобиологический показатель, который характеризует долю колебательных процессов (доля значений исследуемого показателя, имеющих колебательный характер распределения в течение суток).

Во II серии экспериментов у крыс измеряли количество Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , Mg^{2+} , выделяемых с мочой за сутки (07:00-19:00 ч), дневной период (07:00-07:00 ч) и ночной период (19:00-07:00 ч). Для сбора мочи использовались метаболические камеры для крыс АЕ0906 (ООО «Научно-производственная компания «Открытая Наука»). Концентрацию электролитов в моче определяли методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-105М» с использованием методик и реактивов ООО «НПО Люмэкс». Количество выделяемых электролитов рассчитывалось исходя из объема мочи в соответствующих порциях.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.»). Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего. Для определения достоверности полученных данных применяли U критерий Манна—Уитни (за достоверную принималась разность средних значений при $p \leq 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении данных телеметрического мониторинга АД, ЧСС и двигательной активности у животных двух линий обращают на себя внимание следующие особенности (табл. 1).

При стандартном световом режиме (12:12 ч) у нормотензивных крыс Wistar-Kyoto практически отсутствует разница между среднедневным и средненочным САД и ДАД. У спонтанно-гипертензивных крыс SHR средненочное САД достоверно выше относительно среднедневного, однако по ДАД имеется лишь тенденция к увеличению в ночное время. Таким образом, для спонтанно-гипертензивных крыс, в отличие от нормотензивных, характерен акцентуированный околосуточный ритм АД. 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 все же имели отличия. Так, у крыс SHR ЧСС выше, чем у крыс 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 определялась 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 отмечалась небольшая тенденция к снижению уровня САД как в дневное, так и в ночное время, но отличия не были статистически значимыми. У спонтанно-гипертензивных крыс САД и ДАД имело те же значения, что и при стандартном световом режиме. Разница заключалась лишь в том, что для САД был характерен несколько больший разброс данных, в результате чего отличие между ночным и дневным его значением перестало

Таблица 1. Значения АД, ЧСС и двигательной активности (ДА) крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12:12 ч) и в условиях «свободно текущего ритма» (полная 24-часовая темнота; 24:0 ч) ($M \pm m$)

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12:12 ч	24:0 ч	12:12 ч	24:0 ч
САД _{сут} , мм рт. ст.	117.29±2.17	109.18±3.31	202.72±3.83	201.37±5.69
САД _{днев} , мм рт. ст.	116.54±2.12	110.80±2.25	196.43±4.83	196.2±6.19
САД _{ночн} , мм рт. ст.	118.05±2.32	108.43±4.36	209.01±2.94*	207.03±5.21
ДАД _{сут} , мм рт. ст.	83.69±3.82	79.50±3.12	146.37±4.14	144.77±4.69
ДАД _{днев} , мм рт. ст.	82.74±3.23	78.24±2.37	140.88±4.46	140.43±5.18
ДАД _{ночн} , мм рт. ст.	84.48±4.20	78.95±3.89	151.86±3.95	149.52±4.20
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±7.70	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	1.10±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. $p \leq 0.05$ по сравнению * со стандартным световым режимом (12:12 ч), * с дневными значениями.

быть достоверным. Существенные особенности были отмечены при анализе сердечного ритма. У крыс Wistar-Kyoto ЧСС_{сут}, ЧСС_{днев}, ЧСС_{ночн} достоверно снижались по сравнению со стандартным световым режимом. Однако у крыс SHR, напротив, все три показателя увеличивались в условиях 24-часовой темноты. Вместе с тем сохранялся отчетливый 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.

Результаты нелинейного анализа ритма 24-часового профиля АД, сердечного ритма и двигательной активности представлены в таблице 2. Статистически значимых отличий по всем ритмическим показателям, характеризующим суточный ритм САД, как у нормотензивных, так и у гипертензивных животных при режиме “свободно текущего ритма” и обычном световом режиме выявлено не было. У крыс Wistar-Kyoto отмечалось достоверное увеличение магнитуды, размаха колебаний и мощности колебаний ДАД в условиях 24-часовой темноты. Для крыс SHR подобные изменения не были характерны. Что касается ЧСС, то у крыс Wistar-Kyoto наблюдалось увеличение мезора, магнитуды, размаха и мощности колебаний. Однако у гипертензивных крыс SHR, напротив, значения всех этих показателей уменьшались при режиме полной темноты по сравнению со стандартным световым режимом. Ритм двигательной активности имел следующие особенности. Магнитуда, размах и мощность колебаний увеличивались в условиях “свободно текущего ритма” у нормотензивных крыс и не изменялись у спонтанно-гипертензивных. Таким образом, ритмические показатели нормотензивных крыс более гибко реагировали на изменение условий фотопериодизма. При этом данные изменения направлены на повышение адаптационных возможностей организма. Гипертензивные крысы SHR отличаются более стабильными и жесткими ритмами, что проявляется в виде отсутствия достоверных изменений ритмических показателей САД, ДАД и двигательной активности в условиях 24-часового отсутствия света. Характер изменений ритма ЧСС, заключающийся в уменьшении значения всех его показателей, свидетельствует о некотором сужении границ адаптационного потенциала.

Во II серии экспериментов оценивалась экскреция электролитов с мочой (табл. 3). У нормотензивных крыс Wistar-Kyoto при стандартном световом режиме количество выделяемого K^+ и Mg^{2+} за ночной период достоверно было выше по сравнению с дневным периодом. Для Na^+ и Ca^{2+} отличия

недостоверны. Однако в условиях 24-часового отсутствия света уровень экскреции всех исследуемых электролитов был достоверно выше в ночное время. У крыс SHR статистически значимые различия экскреции всех электролитов между ночным и дневным периодами отмечались как при обычном световом режиме, так и в условиях “свободно текущего ритма”.

Следует отметить, что объем диуреза у крыс Wistar-Kyoto при стандартном световом режиме в среднем в дневное время составлял 1 мл, в ночное время — 5 мл. У крыс SHR дневной диурез — 1.35 мл, ночной — 12.5 мл. В условиях “свободно текущего ритма” у крыс Wistar-Kyoto объемы дневного и ночного диуреза практически не изменялись, а у крыс SHR диурез усиливался и составлял в дневное время 1.64 мл, а в ночное — 21.2 мл. При этом для крыс Wistar-Kyoto было характерно увеличение количества выделяемых в ночное время электролитов при полной 24-часовой темноте по сравнению с обычным режимом. У крыс SHR, несмотря на существенное усиление объема диуреза при режиме 24:0 ч, достоверных отличий по количеству экскретируемых электролитов между двумя режимами не было. По-видимому, это связано с компенсаторным увеличением степени осмотического разведения мочи, направленного на предупреждение избыточной потери электролитов у животных данной линии. У нормотензивных крыс концентрационная функция почек, напротив, увеличивается. Таким образом, обмен основных электролитов в условиях депривации светового воздействия выглядит у крыс с наследственно обусловленной артериальной гипертензией более стабильным по сравнению с нормотензивными животными. В отношении обмена воды наблюдается обратная зависимость.

Учитывая, что при “свободно текущем ритме” у гипертензивных крыс увеличивается ЧСС и не изменяется АД, можно предположить, что у животных возникает реакция в виде усиления возбудимости симпатической нервной системы, частично нивелируемая в отношении АД усилением диуреза.

Полученные данные позволяют сделать следующий вывод. Суточные ритмы АД, ЧСС, экскреторной функции почек и двигательной активности под влиянием 24-часового отсутствия света претерпевают более существенные изменения у нормотензивных крыс Wistar-Kyoto по сравнению с гипертензивными крысами линии SHR. Для последних характерен относительно стабильный жесткий ритм АД, экскреции электролитов и двигательной активности. Однако в хроноструктуре ЧСС возникают выраженные изменения, способные ограничить адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы.

Таблица 2. Показатели 24-часового профиля САД, ДАД, ЧСС и двигательной активности, определенные на основе нелинейного анализа, у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12:12 ч) и в условиях “свободно текущего ритма” (полная 24-часовая темнота; 24:0 ч) ($M \pm m$)

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12:12 ч	24:0 ч	12:12 ч	24:0 ч
Мезор				
САД, мм рт. ст.	117.16±2.18	109.18±3.31	202.94±3.77	201.5±5.5
ДАД, мм рт. ст.	83.48±3.81	79.39±3.12	146.47±4.06	144.90±4.59
ЧСС, уд/мин	252.35±6.93	220.65±7.15*	298.06±6.16	325.59±7.40*
Двигательная активность, баллы	2.94±0.40	2.45±0.32	1.58±0.15	1.46±0.15
Магнитуда				
САД, мм рт. ст.	10.69±0.41	12.31±1.23	14.95±2.45	12.99±2.04
ДАД, 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*
Двигательная активность, баллы	1.87±0.22	4.29±0.49*	1.07±0.07	1.11±0.22
Размах колебаний				
САД, мм рт. ст.	20.17±0.10	22.07±0.34*	29.69±4.94	24.23±3.16
ДАД, мм рт. ст.	16.90±0.85	28.35±2.20*	27.14±4.58	20.29±1.60
ЧСС, уд/мин	122.93±6.14	137.07±7.05	93.75±4.61	65.52±2.00*
Двигательная активность, баллы	3.73±0.43	7.74±0.14*	2.21±0.15	2.15±0.39
Мощность колебаний (% ритма)				
САД, %	43.13±10.30	52.49±3.64	33.93±7.25	28.91±2.86
ДАД, %	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*
Двигательная активность, %	12.31±1.17	23.80±4.34*	10.37±0.68	9.76±1.72

Примечание. * $p \leq 0.05$ по сравнению со стандартным световым режимом (12:12 ч).

Таблица 3. Показатели экскреции электролитов (ммоль) у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме (12:12 ч) и в условиях “свободно текущего ритма” (полная 24-часовая темнота; 24:0 ч) ($M \pm m$)

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12:12 ч	24:0 ч	12:12 ч	24:0 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	0.50±0.16
Na ⁺ _{ночн}	1.27±0.37	5.13±1.60* ⁺	3.03±1.14 ⁺	4.65±1.65 ⁺
K ⁺ _{сут}	4.51±0.56	8.68±1.24*	6.35±1.44	11.00±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±1.30* ⁺	5.31±1.17 ⁺	10.12±1.88 ⁺
Ca ²⁺ _{сут}	0.06±0.01	0.50±0.11*	0.15±0.03	0.24±0.09
Ca ²⁺ _{днев}	0.03±0.01	0.030±0.003	0.03±0.01	0.02±0.01
Ca ²⁺ _{ночн}	0.030±0.003	0.47±0.11* ⁺	0.12±0.02 ⁺	0.22±0.09 ⁺
Mg ²⁺ _{сут}	0.82±0.08	1.49±0.29*	0.96±0.03	0.70±0.09*
Mg ²⁺ _{днев}	0.27±0.03	0.09±0.02*	0.31±0.04	0.10±0.01
Mg ²⁺ _{ночн}	0.55±0.07 ⁺	1.40±0.28* ⁺	0.65±0.06 ⁺	0.6±0.05 ⁺

Примечание. $p \leq 0.05$ по сравнению *со стандартным световым режимом (12:12 ч), ⁺с дневными значениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Замощина Т.А., Иванова Е.В.* Особенности суточной динамики содержания натрия, калия, кальция и лития в крови, мозге и моче крыс в зависимости от сезона года и режима освещения // Вестн. ОГУ. 2006. № 12-2. С. 104-106.
2. *Симоненко В.Б., Соловьева К.Б., Долбин И.В.* Суточное мониторирование артериального давления при диспансерном наблюдении пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска в условиях Крайнего Севера // Клин. мед. 2013. Т. 91, № 10. С. 38-43.
3. *Aschoff J., Wever R.* Human circadian rhythms: a multioscillatory system // Fed. Proc. 1976. Vol. 35, N 12. P. 2326-2332.
4. *Bonny O., Vinciguerra M., Gumz M.L., Mazzocchi G.* Molecular bases of circadian rhythmicity in renal physiology and pathology // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. Vol. 28, N 10. P. 2421-2431.
5. *Dell'Osso L., Carmassi C., Mucci F., Marazziti D.* Depression, Serotonin and Tryptophan // Curr. Pharm. Des. 2016. Vol. 22, N 8. P. 949-954.
6. *Fakhoury M.* Revisiting the serotonin hypothesis: implications for major depressive disorders // Mol. Neurobiol. 2016. Vol. 53, N 5. P. 2778-2786.
7. *Gumz M.L., Rabinowitz L.* Role of circadian rhythms in potassium homeostasis // Semin. Nephrol. 2013. Vol. 33, N 3. P. 229-236.
8. *Gupta A., Sharma P.K., Garg V.K., Singh A.K., Mondal S.C.* Role of serotonin in seasonal affective disorder // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 17, N 1. P. 49-55.
9. *Miller M.A., Leckie R.L., Donofry S.D., Gianaros P.J., Erickson K.I., Manuck S.B., Roeklein K.A.* Photoperiod is associated with hippocampal volume in a large community sample // Hippocampus. 2015. Vol. 25, N 4. P. 534-543.
10. *Zuther P., Gorbey S., Lemmer B.* Chronos-Fit 1.06, 2009. URL: <http://chronos-fit.sharewarejunction.com>.

Получено 28.05.18

