

СТРУКТУРА РИТМОВ АД, ЧСС, ЭКСКРЕЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СВЕТЛОЙ ФАЗЫ СУТОК

М.Л.Благонравов, А.А.Брык, Е.В.Медведева, В.А.Горячев,
С.М.Чибисов, А.О.Курлаева, Е.Д.Агафонов

Кафедра общей патологии и патологической физиологии имени В.А.Фролова Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, РФ

В эксперименте на крысах линии Wistar-Kyoto с нормальным уровнем АД и спонтанно гипертензивных крысах линии SHR исследовали особенности структуры ритмов АД, ЧСС (методом телеметрического мониторинга), экскреции электролитов (с использованием методики капиллярного электрофореза) и продукции эпифизарного мелатонина (по концентрации в моче 6-сульфатоксимелатонина методом ИФА) при соотношении светлой и тёмной фазы суток 16:8 ч и 20:4 ч. При увеличении продолжительности светлой фазы у крыс линии Wistar-Kyoto возникают изменения амплитуды, мощности ритма (% ритма) и размаха колебаний систолического АД, снижается мезор ЧСС. У крыс линии SHR также снижается мезор ЧСС, однако остальные показатели, отражающие состояние ритмов, не изменяются. Изменения экскреции электролитов у нормотензивных и гипертензивных крыс имеют разнонаправленный характер. При режиме с соотношением светлой и тёмной фазы суток 20:4 ч продукция мелатонина в дневное время имеет выраженную тенденцию к увеличению в группе нормотензивных крыс и достоверно увеличивается у спонтанно гипертензивных крыс. Вместе с тем продукция мелатонина в ночное время не изменяется ни у нормотензивных, ни у гипертензивных животных. Учитывая, что секреция мелатонина имеет аналогичные особенности у животных обеих линий, можно говорить о том, что эпифизарное звено “биологических часов” является не единственным компонентом функциональной системы, определяющей реакцию исследованных ритмов на увеличение длительности светового воздействия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, биологические ритмы, избыточное воздействие света, мелатонин

Избыточное воздействие искусственного света на организм человека в ночное время, известное как “световое загрязнение”, становится с каждым годом все более распространённым явлением для городской среды во всем мире [7]. В последнее время влияние указанного неблагоприятного экологического фактора дополняется повсеместным исполь-

зованием в тёмное время суток (вечером и ночью) устройств с жидкокристаллическими экранами, а также энергосберегающих светодиодов, являющихся источниками видимого света с преобладанием коротковолновой части спектра. В дневное время суток свет с указанными свойствами оказывает положительное воздействие на организм, предупреждая нарушения структуры циркадианных ритмов [8,9]. Однако хроническая экспозиция белого и голубого света, в том числе за счёт приме-

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

нения различных электронных устройств, в вечернее и ночное время способствует изменениям циркадианной ритмики, приводя к расстройствам сна, когнитивных функций ЦНС, изменениям параметров сердечного ритма и т.д. [5,6]. Это происходит преимущественно за счёт подавления продукции эпифизарного мелатонина [10].

Хроническое нарушение околосуточного режима секреции мелатонина эпифизом является ведущим механизмом, который лежит в основе возникновения десинхроноза, создающего основу для развития различных видов патологии [2]. Избыточное воздействие света имеет особую значимость для лиц, вынужденных в силу профессиональных обязанностей работать в тёмное время суток. В частности, отмечается связь между работой в ночную смену и воздействием искусственного света на возникновение или обострение болезней сердца, сахарного диабета, ожирения, онкологических заболеваний [13]. Развитие десинхроноза также тесно связано с патогенезом ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, первичной артериальной гипертензии. Мелатонин уменьшает возбудимость симпатического отдела вегетативной нервной системы, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции [11]. Одним из важнейших механизмов, отвечающих за контроль АД, является экскреция электролитов и воды. При этом такие параметры функционирования почек, как интенсивность ренального кровотока, скорость клубочковой фильтрации и выделения натрия и воды, характеризуются отчётливыми циркадианными колебаниями [12]. Таким образом, в целом ритмозависимый контур регуляции АД можно представить следующим образом: ЦНС (кора головного мозга, супрахиазматические ядра гипоталамуса, сосудодвигательный центр) — эпифиз — почки (экскреция воды и электролитов, секреция ренина). Следует отметить, что особенности патогенеза артериальной гипертензии, связанные с избыточным воздействием света на ритмозависимые механизмы регуляции АД, изучены недостаточно.

Цель данной работы — исследовать влияние увеличенного по времени воздействия видимого света на биологические ритмы АД, сердечного ритма, экскреции электролитов и продукции эпифизарного мелатонина при первичной (генетически обусловленной) артериальной гипертензии и в норме.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на крысах-самцах линий SHR (спонтанно гипертензивные крысы) и Wistar-Kyoto (крысы с нормальным АД) в двух параллельных сериях. В I серии (SHR, $n=5$; Wistar-

Kyoto, $n=5$) выполняли непрерывную 24-часовую регистрацию АД, ЭКГ во II стандартном отведении с помощью методики телеметрического мониторинга. Во II серии (SHR, $n=5$; Wistar-Kyoto, $n=5$) оценивалась экскреция электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) с мочой с использованием методики капиллярного электрофореза, а также концентрация метаболита эпифизарного мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) методом ИФА. Животные к началу эксперимента находились в возрасте 38-40 нед. 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, 1986 г.).

В обеих сериях экспериментов животные содержались последовательно при трёх видах светового режима. Стандартный искусственный световой режим (контроль) при соотношении светлой и тёмной фазы суток 12:12 ч: светлая фаза — 07:00-19:00 ч, тёмная фаза — 19:00-07:00 ч. Световой режим с увеличенной до 16 ч длительностью светлой фазы (соотношение светлой и тёмной фазы суток 16:8 ч): светлая фаза — 05:00-21:00 ч, тёмная фаза — 21:00-05:00 ч. Световой режим с увеличенной до 20 ч длительностью светлой фазы (соотношение светлой и тёмной фазы суток 20:4 ч): светлая фаза — 03:00-23:00 ч, тёмная фаза — 23:00-03:00 ч. При любом световом режиме освещённость в светлую фазу суток составляла 350 лк на уровне глаз животных, в тёмную фазу — менее 0.5 лк. При каждом световом режиме животные содержались 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 — в 19:00 ч.

Непрерывную 24-часовую (07:00-07:00 ч) регистрацию АД, ЭКГ во II стандартном отведении проводили с помощью методики телеметрического мониторинга на оборудовании фирмы Data Sciences International. Для этого в ходе хирургической операции животным под общим наркозом имплантировали радиотрансмиттеры модели DSI HD-S11 — устройства, мониторирующие АД, биопотенциалы сердца, а также двигательную активность и передающие сигнал на специальные радиоприёмники в виде радиосигнала. АД регистрировали посредством катетера, установленного в просвет брюшной аорты и закреплённого с помощью тканевого гемостатического адгезива. Для мониторинга ЭКГ под мышцу грудной клетки

фиксируют 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.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Dataquest A.R.T. 4.2 Gold. С использованием программы Chronos-Fit [14] 24-часовой профиль АД и ЧСС подвергался нелинейному анализу, представляющему собой комбинацию частичного Фурье-анализа с методом пошаговой регрессии. Определяли мезор — средний уровень исследуемого показателя за 24-часовой период, амплитуду — 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).

Определяли количество Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , выделяемых с мочой за сутки (07:00–07:00 ч), в дневной период (07:00–19:00 ч) и ночной период (19:00–07:00 ч). Для сбора мочи использовали метаболические камеры для крыс AE0906 (НПК “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 объёма мочи в соответствующих порциях.

Также в дневных и ночных порциях мочи методом ИФА определялось содержание 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT), по которому оценивалась концентрация эпифизарного мелатонина в крови. Известно, что концентрация 6-SOMT находится в прямой корреляционной зависимости с общим уровнем мелатонина в крови [1,3,4]. Использовался набор реактивов ELISA kit for 6-Sulfatoxymelatonin (Buhlmann Laboratories AG).

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

Телеметрическое мониторирование АД и ЧСС. Мезор систолического и диастолического АД у нор-

мотензивных крыс Wistar-Kyoto при увеличении длительности светлой фазы суток до 16 и 20 ч достоверно не отличался от такового при стандартном световом режиме (12:12 ч) (табл. 1). Таким образом, основные показатели, характеризующие состояние системной гемодинамики, отличались отчётливой устойчивостью к изменениям фотопериода. Мезор ЧСС достоверно снижался при световом режиме с соотношением светлой и тёмной фазы суток 20:4 ч.

Для параметров, отражающих ритмический компонент данных функций (амплитуда, размах колебаний и % ритма), была характерна следующая картина. Амплитуда, размах и мощность колебаний систолического АД достоверно увеличивались при световых режимах 16:8 ч и 20:4 ч по сравнению со стандартным световым режимом (12:12 ч). Также амплитуда и размах колебаний ЧСС были достоверно выше при режиме 16:8 ч. Амплитуда, размах и мощность колебаний диастолического АД имели тенденцию к увеличению при удлинении светлой фазы суток, но статистически значимых различий не наблюдалось. В целом можно отметить, что значительное увеличение продолжительности светлой фазы приводит у нормотензивных крыс к существенным изменениям структуры ритма АД и ЧСС, которые можно расценивать как реакции, направленные на расширение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

У спонтанно гипертензивных крыс (табл. 2) при анализе мезора прослеживались особенности, характерные для нормотензивных животных. Так, мезор систолического и диастолического АД при световых режимах 16:8 ч и 20:4 ч не изменялся. Однако наблюдалось достоверное уменьшение мезора ЧСС при удлинении светлой фазы суток до 16 и 20 ч. Поскольку крысы линий Wistar-Kyoto и SHR являются ночными животными, более продолжительное их пребывание в условиях освещённости, по-видимому, способствовало увеличению длительности сна, во время которого ЧСС ниже, чем в период бодрствования. В результате уменьшался и мезор ЧСС. При анализе размаха, амплитуды и мощности колебаний систолического и диастолического АД и ЧСС статистически значимых отличий от стандартного светового режима (12:12 ч) ни при одном из световых режимов с увеличенной светлой фазой не выявлялось. Следовательно, структура ритмов данных функций у спонтанно гипертензивных крыс характеризуется значительной жёсткостью, в отличие от нормотензивных крыс.

Экскреция электролитов с мочой. При стандартном световом режиме у нормотензивных крыс наблюдался циркадианный ритм экскреции Na^+ и K^+ с преобладанием ночных значений над дневными

(табл. 3). В отношении Ca^{2+} определялась лишь аналогичная тенденция, однако статистически значимых отличий не наблюдалось. При увеличении длительности светлой фазы суток до 16 ч (световой режим 16:8 ч) усиливалось выделение Na^+ и K^+ в дневное время, уменьшалась экскреция Ca^{2+} в

Таблица 1. Показатели 24-часового профиля АД и ЧСС, определённые на основании нелинейного анализа ритма у крыс линии Wistar-Kyoto при стандартном световом режиме и избыточном воздействии света ($M \pm m$)

Показатель	Соотношение светлой и тёмной фазы суток		
	12:12 ч	16:8 ч	20:4 ч
Мезор			
сАД, мм рт. ст.	117.16±2.1	119.46±2.37	120.62±5.28
дАД, мм рт. ст.	83.64±3.69	84.66±4.51	90.5±11.1
ЧСС, уд/мин	252.30±7.12	245.67±3.09	222.95±2.79*
Амплитуда			
сАД, мм рт. ст.	2.73±0.09	9.69±1.22*	8.81±1.62*
дАД, мм рт. ст.	4.73±0.03	7.99±1.76	5.65±0.71
ЧСС, уд/мин	42.34±1.45	76.17±5.89*	50.51±5.18
Размах колебаний			
сАД, мм рт. ст.	5.12±0.34	18.28±2.64*	17.12±3.29*
дАД, мм рт. ст.	9.45±0.05	14.38±3.79	11.15±1.38
ЧСС, уд/мин	75.58±1.39	120.94±6.73*	90.01±7.18
Мощность колебаний (% ритма)			
сАД, %	9.69±1.36	30.32±5.40*	19.43±2.84*
дАД, %	17.33±0.22	28.89±7.49	19.9±2.72
ЧСС, %	60.64±7.18	74.02±5.11	51.49±4.93

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p \leq 0.05$ по сравнению со стандартным световым режимом (12:12 ч). сАД — систолическое АД, дАД — диастолическое АД.

Таблица 2. Показатели 24-часового профиля АД и ЧСС, определённые на основании нелинейного анализа ритма у крыс линии SHR при стандартном световом режиме и избыточном воздействии света ($M \pm m$)

Показатель	Соотношение светлой и тёмной фазы суток		
	12:12 ч	16:8 ч	20:4 ч
Мезор			
сАД, мм рт. ст.	192.83±10.03	193.7±7.76	190.28±6.00
дАД, мм рт. ст.	133.25±7.88	134.7±5.20	133.16±3.83
ЧСС, уд/мин	329.84±7.04	303.76±9.05*	295.09±6.68*
Амплитуда			
сАД, мм рт. ст.	10.18±3.24	13.09±2.33	10.85±2.11
дАД, мм рт. ст.	9.67±2.31	11.14±6.5	8.89±1.74
ЧСС, уд/мин	42.75±6.88	46.9±5.01	46.9±4.42
Размах колебаний			
сАД, мм рт. ст.	18.29±4.95	24.43±3.95	19.72±2.84
дАД, мм рт. ст.	17.55±3.65	20.94±2.83	17.47±3.15
ЧСС, уд/мин	76.67±6.76	84.14±7.16	89.54±7.60
Мощность колебаний (% ритма)			
сАД, %	19.34±6.55	30.05±3.87	20.86±5.20
дАД, %	28.03±5.48	33.15±3.40	21.12±5.28
ЧСС, %	52.30±9.07	54.76±6.68	56.69±5.51

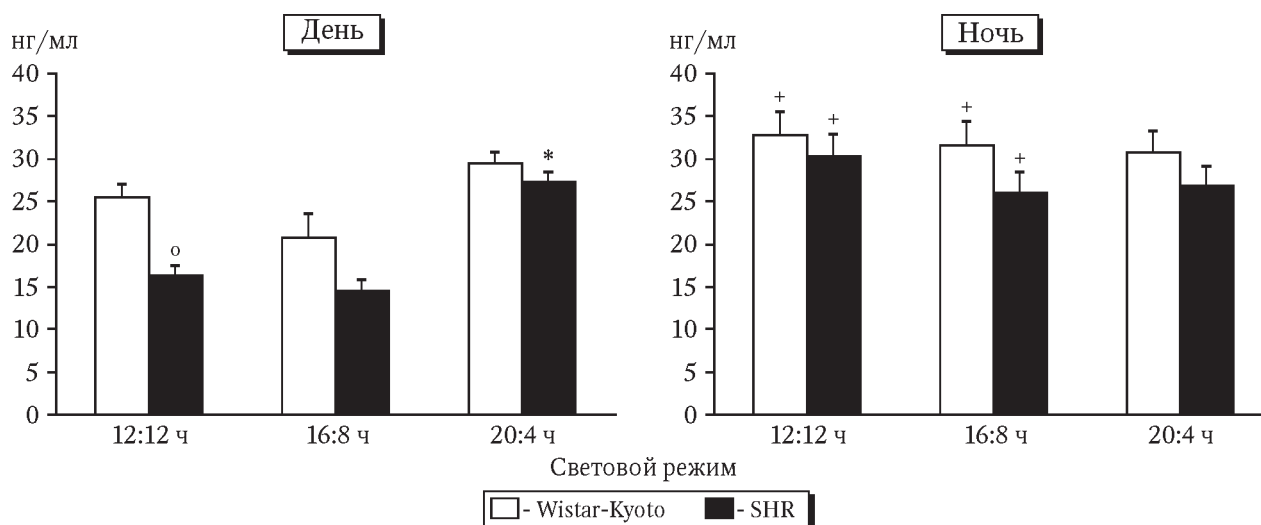
дневное и ночное время, а также в целом за сутки. За счёт увеличения дневной экскреции Na⁺ и K⁺ также менялся околосуточный ритм: для Na⁺ отличия между дневным и ночным значением исчезали, а для K⁺ становилось характерным преобладание

дневной экскреции над ночной. При световом режиме с соотношением светлой и тёмной фазы 20:4 ч происходило резкое усиление экскреции всех исследованных электролитов как в дневное, так и в ночное время, за исключением ночной экскреции

Таблица 3. Показатели экскреции электролитов с мочой у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при стандартном световом режиме и при избыточном воздействии света (ммоль; M±m)

Показатель	Соотношение светлой и тёмной фазы суток		
	12:12 ч	16:8 ч	20:4 ч
Крысы линии Wistar-Kyoto			
Na ⁺ _{сут}	1.70±0.25	2.76±0.51	9.04±1.26*
Na ⁺ _{днев}	0.16±0.06	1.82±0.61*	5.31±0.90*
Na ⁺ _{ночн}	1.54±0.28 ⁺	0.94±0.21	3.73±0.40*
K ⁺ _{сут}	4.80±0.99	5.16±0.28	28.09±0.92*
K ⁺ _{днев}	1.04±0.22	3.21±0.08*	13.79±0.97*
K ⁺ _{ночн}	3.76±0.84 ⁺	1.95±0.29 ⁺	14.30±0.78*
Ca ²⁺ _{сут}	0.17±0.02	0.02±0.002*	0.56±0.06*
Ca ²⁺ _{днев}	0.07±0.02	0.01±0.001*	0.45±0.05*
Ca ²⁺ _{ночн}	0.10±0.01	0.02±0.002**	0.11±0.01 ⁺
Крысы линии SHR			
Na ⁺ _{сут}	3.94±1.50	1.31±0.53	1.07±0.09
Na ⁺ _{днев}	1.07±0.19	0.38±0.11*	0.26±0.09*
Na ⁺ _{ночн}	2.86±1.34	0.93±0.47	0.81±0.11 ⁺
K ⁺ _{сут}	7.96±2.31	3.43±1.37	3.13±0.45
K ⁺ _{днев}	3.92±0.62	1.13±0.30*	1.45±0.39*
K ⁺ _{ночн}	4.04±1.76	2.30±1.14	1.68±0.08
Ca ²⁺ _{сут}	0.23±0.08	0.09±0.05	0.12±0.02
Ca ²⁺ _{днев}	0.08±0.02	0.01±0.001*	0.03±0.007*
Ca ²⁺ _{ночн}	0.15±0.06	0.08±0.05	0.09±0.01 ⁺

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



Концентрация 6-COMT в моче крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при разных световых режимах. p≤0.05 по сравнению *с режимом 12:12 ч, *с дневными значениями, °со значениями у крыс Wistar-Kyoto.

Ca²⁺, не имеющей отличий от стандартного светового режима. При этом полностью исчезал околосоуточный ритм экскреции K⁺ и Na⁺: в дневное и ночное время выделялось практически одинаковое количество. Следует отметить, что описанные изменения сопровождались существенным увеличением объёма дневного и ночного диуреза (в среднем в 5.73 и 4.48 раза соответственно).

Для спонтанно гипертензивных крыс SHR (табл. 3), в отличие от нормотензивных крыс Wistar-Kyoto, было характерно отсутствие достоверных различий между дневными и ночными показателями экскреции электролитов при стандартном световом режиме 12:12 ч. Следовательно, при длительно существующей артериальной гипертензии околосоуточный ритм экскреции ионов сглажен. При удлинении светлой фазы суток до 16 ч (световой режим 16:8 ч) и до 20 ч (световой режим 20:4 ч) наблюдалось уменьшение дневной экскреции всех исследованных электролитов. В отношении ночных показателей отмечалась выраженная тенденция к уменьшению, однако достоверных различий не выявлено. Данные изменения экскреции ионов сочетались с уменьшением объёма диуреза, более выраженным в дневное время: количество выделяемой мочи при удлинённой светлой фазе снизилось в среднем в дневные часы в 3.63 раза, а в ночные — в 3.84 раза. При световом режиме 20:4 ч появлялся околосоуточный ритм экскреции Na⁺ и Ca²⁺ с преобладанием ночного выделения данных ионов. Однако, оценивая в целом изменения экскреции электролитов у крыс линии SHR в условиях увеличенной светлой фазы суток, можно отметить, что они имеют отрицательный характер, поскольку задержка Na⁺ и Ca²⁺ будет лишь способствовать развитию артериальной гипертензии.

Секреция эпифизарного мелатонина. У нормотензивных крыс при стандартном световом режиме отмечался отчётливый околосоуточный ритм концентрации 6-COMT в моче с преобладанием ночных значений над дневными (рисунок). При увеличении длительности светлой фазы суток до 20 ч возникла выраженная тенденция к увеличению данного показателя в дневное время, однако ночной уровень не изменялся. В результате при световом режиме 20:4 ч различия между ночным и дневным уровнем 6-COMT в моче исчезали. Аналогичные особенности были характерны и для спонтанно гипертензивных крыс, причём при режиме 20:4 ч в дневное время уровень 6-COMT был достоверно выше, чем при стандартном световом режиме. Также следует отметить, что в дневное время при режиме 12:12 ч концентрация 6-COMT в моче у крыс линии SHR была достоверно ниже, чем у крыс линии Wistar-Kyoto.

На основании результатов оценки концентрации 6-COMT в моче можно сделать вывод о том, что при значительном увеличении длительности светлой фазы суток продукция эпифизарного мелатонина при артериальной гипертензии усиливается в дневное время и не изменяется в ночное. При нормальном АД в дневные часы имеется тенденция к усилению секреции мелатонина, а ночная секреция также не изменяется. В результате исчезает околосоуточный ритм данной функции у животных обеих линий. Можно предположить, что при более длительном световом воздействии склонность к усилению секреции мелатонина в дневное время связана с повышенным образованием серотонина, являющегося субстратом для его синтеза.

Таким образом, при увеличении продолжительности светлой фазы суток структура ритма АД и ЧСС претерпевает существенные изменения у нормотензивных крыс и проявляет устойчивость у спонтанно гипертензивных. Изменения экскреции электролитов имеют разнонаправленный характер у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс. Учитывая, что секреция мелатонина имеет аналогичные особенности у животных обеих линий, можно говорить о том, что эпифизарное звено “биологических часов” — не единственный компонент функциональной системы, определяющей реакцию исследованных ритмов на увеличение длительности светового воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспярых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В., Голиченков В.А., Вознесенская Л.А., Колесников Д.Б., Молчанов А.Ю., Рапопорт С.И. Мелатонин: теория и практика / под ред. С.И.Рапопорта, В.А.Голиченкова. М., 2009.
2. Хронобиология и хрономедицина / под ред. С.М.Чибисова, С.И.Рапопорта, М.Л.Благодарова. М., 2018.
3. Abeysuriya R.G., Lockley S.W., Robinson P.A., Postnova S. A unified model of melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, and sleep dynamics // J. Pineal Res. 2018. Vol. 64, N 4. ID e12474. doi: 10.1111/jpi.12474
4. Amaral F.G.D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone // Arch. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 62, N 4. P. 472-479.
5. Chang A.M., Aeschbach D., Duffy J.F., Czeisler C.A. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next morning alertness // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2015. Vol. 112, N 4. P. 1232-1237.
6. Chellappa S.L., Lasauskaite R., Cajochen C. In a heartbeat: light and cardiovascular physiology // Front. Neurol. 2017. Vol. 8. ID 541. doi: 10.3389/fneur.2017.00541
7. Davies T.W., Smyth T. Why artificial light at night should be a focus for global change research in the

- 21st century // *Glob. Chang. Biol.* 2018. Vol. 24, N 3. P. 872-882.
8. Münch M., Nowozin C., Regente J., Bes F., De Zeeuw J., Hädel S., Wahnschaffe A., Kunz D. Blue-enriched morning light as a countermeasure to light at the wrong time: effects on cognition, sleepiness, sleep, and circadian phase // *Neuropsychobiology*. 2016. Vol. 74, N 4. P. 207-218.
 9. Najjar R.P., Wolf L., Taillard J., Schlangen L.J., Salam A., Cajochen C., Gronfier C. Chronic artificial blue-enriched white light is an effective countermeasure to delayed circadian phase and neurobehavioral decrements // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 7. ID e102827. doi: 10.1371/journal.pone.0102827
 10. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Erren T.C., Piekarski C., Tamura H., Manchester L.C. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review // *Crit. Rev. Oncog.* 2007. Vol. 13, N 4. P. 303-328.
 11. Simko F., Baka T., Paulis L., Reiter R.J. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: a review // *J. Pineal Res.* 2016. Vol. 61, N 2. P. 127-137.
 12. Solocinski K., Gumz M.L. The circadian clock in the regulation of renal rhythms // *J. Biol. Rhythms*. 2015. Vol. 30, N 6. P. 470-486.
 13. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption // *Life Sci.* 2017. Vol. 173. P. 94-106.
 14. Zuther P., Gorbey S., Lemmer B. Chronos-Fit 1.06, 2009. URL: <http://chronos-fit.sharewarejunction.com>

Получено 15.03.19
