

ТЕРАПИЯ ЯРКИМ СВЕТОМ УВЕЛИЧИВАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И МЕНЯЕТ СТРУКТУРУ ОКОЛОСУТОЧНОГО РИТМА СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

М.Л.Благонравов, А.А.Брык, В.А.Горячев,
Е.В.Медведева, Е.А.Демуров, А.Ю.Коршунова

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

Фототерапия (терапия ярким светом) широко применяется для лечения сезонных аффективных расстройств, различных видов депрессии, нарушений сна и других заболеваний, не имеет существенных противопоказаний к применению, однако её эффекты в отношении функционального состояния и биологических ритмов сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии изучены мало. В эксперименте на крысах линий Wistar-Kyoto и SHR (спонтанно гипертензивные крысы) исследовали влияние терапии ярким светом на суточный профиль АД, сердечного ритма и продукции эпифизарного мелатонина. Моделирование фототерапии проводилось путём экспозиции холодного света с яркостью 9 000 лк на уровне глаз животных длительностью 1 ч (с 10:00 до 11:00 ч) с использованием светодиодных ламп. Суточный профиль АД и ЧСС исследовали у крыс, находящихся в свободном двигательном и пищевом режиме, методом 24-часового непрерывного телеметрического мониторинга. Продукцию эпифизарного мелатонина оценивали путём измерения его стабильного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) в моче в дневной и ночной период. При проведении фототерапии наблюдалось достоверное увеличение систолического АД у животных обеих линий, а у крыс SHR также отмечалось увеличение диастолического АД. При этом данный эффект сохранялся и после окончания сеанса фототерапии. ЧСС под влиянием яркого света не изменялась. У крыс Wistar-Kyoto при проведении фототерапии наблюдалось достоверное уменьшение дневной концентрации 6-SOMT, однако его ночной уровень не изменялся. У крыс SHR на фоне терапии ярким светом происходило достоверное снижение ночной концентрации 6-SOMT в моче, а дневная концентрация не изменялась. В результате различие между ночным и дневным уровнем 6-SOMT в моче нивелировалось. Фототерапия оказывает более выраженное и менее благоприятное воздействие на организм животных с первичной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: терапия ярким светом, артериальная гипертензия, биологические ритмы, мелатонин

На протяжении более 30 лет фототерапия (терапия ярким светом) используется в качестве одного из

эффективных методов лечения сезонных аффективных расстройств, биполярных расстройств, сезонных и несезонных депрессий, дородовой и послеродовой депрессии, нарушений сна и других заболеваний как в виде монотерапии, так и дополнительного метода лечения [8, 11, 12, 14]. Фототе-

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

рапия также находит применение при лечении расстройств пищевого поведения и ожирения [4,5]. Механизмы, опосредующие влияние яркого света на ЦНС, могут быть связаны с “биологическими часами” организма, важнейшей функцией которых является синхронизация циркадианных ритмов с параметрами фотопериода [9]. Центральными регулирующими элементами “биологических часов” являются супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса и эпифиз. Согласование эндогенных биологических ритмов с внешними ритмами природы осуществляется преимущественно за счёт реакций указанных структур головного мозга на световое воздействие. Свет является главным “временнздатчиком” для “биологических часов”, оказывая влияние на параметры собственных циркадианных ритмов [10]. Эффекты света опосредуются третьим типом фоторецепторов в сетчатке млекопитающих, называемых внутренними светочувствительными ганглиозными клетками сетчатки (ipRGCs) [6,7]. При этом структура эндогенных ритмов зависит не только от особенностей фотопериода, определяемых соотношением длительности светлой и тёмной фазы суток. Значительную роль в указанных ритмозависимых процессах играет качество самого светового воздействия (яркость, спектральные характеристики и др.).

Существует несколько теорий, объясняющих механизмы действия яркого света. Согласно теории фазового сдвига свет с определёнными свойствами способен менять фазы биоритмов у животных и человека, а также ресинхронизировать их в случае нарушения. Мелатониновая теория ставит на первое место процесс секреции эпифизарного мелатонина [13]. Динамика изменения секреции мелатонина при проведении терапии ярким светом как основного медиатора функционирования “биологических часов” организма представляет, таким образом, значительный интерес. Несмотря на то что фототерапия не имеет существенных противопоказаний к применению, до сих пор остаётся малоизученным её влияние на функциональное состояние и биологические ритмы сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем многие пациенты, страдающие сезонными аффективными расстройствами, различными видами депрессии, нарушениями сна и т.д., могут иметь определённые сопутствующие заболевания, в частности артериальную гипертензию различного генеза.

Цель данной работы — в эксперименте на животных исследовать влияние терапии ярким светом на околосуточный профиль АД, сердечного ритма и продукции эпифизарного мелатонина при первичной (генетически обусловленной) артериальной гипертензии и в норме.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на взрослых самцах крыс линий SHR (спонтанно гипертензивные крысы) и Wistar-Kyoto (крысы с нормальным АД). 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 экспериментов (SHR, $n=5$; Wistar-Kyoto, $n=5$) выполнялась 24-часовая регистрация АД, ЭКГ во II стандартном отведении с помощью методики телеметрического мониторинга. Во II серии (SHR, $n=5$; Wistar-Kyoto, $n=5$) оценивалась продукция эпифизарного мелатонина по концентрации его стабильного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче методом ИФА.

В обеих сериях экспериментов животных содержали при искусственном световом режиме с соотношением светлой и тёмной фазы суток 12:12 ч. Светлая фаза — 07:00-19:00 ч, тёмная фаза — 19:00-07:00 ч. Освещённость в светлую фазу суток составляла 350 лк на уровне глаз животных, в тёмную фазу — менее 0.5 лк. Во время экспериментов каждое животное содержалось в отдельной клетке (при проведении телеметрического мониторинга) или в отдельной метаболической камере (при сборе мочи для определения концентрации 6-COMT). В помещении поддерживалась постоянная температура 23°C. Кормление животных проводилось постоянно в одно и то же время суток — в 19:00 ч.

Моделирование терапии ярким светом проводилось путём экспозиции холодного света с яркостью 9 000 лк на уровне глаз животных длительностью 1 ч (с 10:00 до 11:00 ч) с использованием светодиодных ламп.

Регистрацию всех исследуемых показателей выполняли в день проведения терапии ярким светом и в предыдущий день, когда воздействие ярким светом не применялось (контроль).

Непрерывная 24-часовая (07:00-07:00 ч) регистрация АД, ЭКГ во II стандартном отведении проводилась на оборудовании Data Sciences International. Для этого животным в ходе хирургической операции под общим наркозом имплантировали радиотрансмиттеры модели DSI HD-S11 — устройства, мониторирующие АД, биопотенциалы сердца и в виде радиосигнала передающие сигнал на специальные радиоприёмники. Регистрация АД осуществлялась посредством катетера, установленного в просвет брюшной аорты и закреплённого 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 и обрабатывались с помощью программы Dataquest A.R.T. 4.2 Gold. Оценивали следующие показатели: среднесуточные (07:00-07:00 ч), среднедневные (07:00-19:00 ч) и средненочные (19:00-07:00 ч) значения систолического АД (сАД_{сут}, сАД_{днев}, сАД_{ночн}), диастолического АД (дАД_{сут}, дАД_{днев}, дАД_{ночн}), ЧСС (ЧСС_{сут}, ЧСС_{днев}, ЧСС_{ночн}). Кроме того, оценивались сАД, дАД и ЧСС в период с 10:00 до 11:00 ч (период воздействия яркого света) и в тот же период времени предыдущего дня, в который воздействие ярким светом не применялось (сАД 10-11 ч, дАД 10-11 ч, ЧСС 10-11 ч).

Исследование структуры ритмов АД и ЧСС проводилось на основе нелинейного анализа, представляющего собой комбинацию частичного Фурье-анализа с методом пошаговой регрессии, с использованием программы Chronos-Fit [15]. Определялись следующие показатели: мезор — средний уровень исследуемого показателя за 24-часовой период, амплитуда — 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).

Мочу, выделяемую за дневной (07:00-19:00 ч) и ночной (19:00-07:00 ч) период, собирали с использованием метаболических камер АЕ0906 (НПК "Открытая Наука"). В полученных порциях мочи методом ИФА определяли содержание 6-COMT, по которому оценивалась концентрация эпифизарного мелатонина в крови. Известно, что концентрация 6-COMT находится в прямой корреляционной зависимости с общим уровнем мелатонина в крови [1-3]. 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 сердечного ритма. При анализе результатов, полученных в ходе телеметрического мониторирования АД и ЧСС у животных обеих групп, можно отметить следующие изменения (табл. 1). Для нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс характерно достоверное увеличение уровня сАД во время проведения фототерапии по сравнению с тем же интервалом времени (с 10:00 до 11:00 ч) предыдущих суток,

Таблица 1. Показатели АД и ЧСС у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при воздействии яркого света в течение 1 ч ($M \pm m$)

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12:12 ч	12:12 ч+яркий свет 1 ч	12:12 ч	12:12 ч+яркий свет 1 ч
сАД _{сут} , мм рт. ст.	112.45±0.93	116.66±2.39	185.25±3.83	192.13±4.93
дАД _{сут} , мм рт. ст.	82.84±4.36	86.17±6.13	131.09±4.36	138.31±5.39
ЧСС _{сут} , уд/мин	225.48±3.51	224.13±2.73	272.03±3.86	276.71±3.58
сАД _{днев} , мм рт. ст.	109.43±0.77	116.78±3.00*	173.82±3.57	186.19±4.75*
дАД _{днев} , мм рт. ст.	80.24±4.09	87.30±6.67	122.68±3.89	133.92±4.94
ЧСС _{днев} , уд/мин	214.72±4.04	206.60±1.99	242.84±2.84	247.71±3.38
сАД _{ночн} , мм рт. ст.	114.95±1.52	116.54±2.07	196.65±4.27	197.92±5.25
дАД _{ночн} , мм рт. ст.	85.14±4.79	85.04±5.67	139.46±4.92	142.58±5.94
ЧСС _{ночн} , уд/мин	232.31±3.98	241.69±4.61	301.01±5.96	304.87±4.20
сАД 10-11 ч, мм рт. ст.	107.57±2.35	117.65±2.85*	182.98±2.57	195.09±3.18*
дАД 10-11 ч, мм рт. ст.	77.56±2.73	86.95±6.31	128.53±3.39	140.79±3.61*
ЧСС 10-11ч, мм рт. ст.	214.07±3.59	203.17±5.99	247.00±4.08	260.71±6.12

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p \leq 0.05$ по сравнению со стандартным световым режимом (12:12 ч).

когда терапия не проводилась. Также у животных обеих линий отмечалось значимое повышение среднедневного САД в день проведения фототерапии, что может свидетельствовать о сохранении эффектов яркого света и после окончания периода его воздействия. В ночное время достоверных отличий по данному показателю не наблюдалось. У крыс линии SHR в период воздействия ярким светом также увеличивалось дАД, однако его среднесуточный уровень имел лишь тенденцию к увеличению. При этом обращает на себя внимание отсутствие значимого влияния фототерапии на показатели сердечного ритма в любые исследованные интервалы времени как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс. Данное наблюдение позволяет предположить, что повышение АД под влиянием фототерапии опосредуется не реакцией стресса на подобное воздействие, а иными механизмами.

При анализе результатов, полученных в ходе нелинейного анализа данных телеметрического мониторинга АД, ЧСС у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto, можно отметить следующие особенности (табл. 2). При воздействии яркого света мезор сАД, дАД и ЧСС не имел достоверных отличий от контроля. Амплитуда дАД, ЧСС, а также размах колебаний ЧСС были достоверно увеличены при воздействии фототерапии по сравнению контролем. Следовательно, воздействие яркого света приводит у нормотензивных крыс к некоторым изменениям структуры ритма АД и ЧСС, которые можно расценивать как реакции, направленные на

расширение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

У спонтанно гипертензивных крыс при анализе мезора наблюдалась аналогичная картина, что и у нормотензивных животных. Так, проведение фототерапии практически не влияло на мезор сАД, дАД и ЧСС. Однако такие показатели, как размах, амплитуда и мощность колебаний сАД, дАД и ЧСС, при моделировании терапии ярким светом достоверно не отличались от контрольных.

Таким образом, структура околосуточных ритмов данных функций у спонтанно гипертензивных крыс характеризуется более выраженной устойчивостью к воздействию яркого света по сравнению с нормотензивными животными.

Секреция эпифизарного мелатонина. Уровень секреции эпифизарного мелатонина оценивали по концентрации 6-COMT в моче (табл. 3). У нормотензивных крыс при стандартном световом режиме без воздействия яркого света отмечался отчётливый околосуточный ритм концентрации 6-COMT в моче с преобладанием ночных значений над дневными, который сохранялся и при воздействии яркого света днём. При проведении фототерапии определялось статистически значимое уменьшение дневной концентрации 6-COMT, однако ночной уровень 6-COMT не изменялся. У крыс линии SHR, как и у линии Wistar-Kyoto, при режиме 12:12 ч без воздействия яркого света дневной уровень 6-COMT в моче был достоверно ниже, чем ночной. На фоне терапии ярким светом происходило достоверное

Таблица 2. Показатели 24-часового профиля сАД, дАД и ЧСС, определённые на основе нелинейного анализа, у крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при воздействии яркого света в течение 1 ч ($M \pm m$)

Показатель	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12:12 ч	12:12 ч+яркий свет 1 ч	12:12 ч	12:12 ч+яркий свет 1 ч
Мезор				
сАД, мм рт. ст.	112.37±0.94	116.74±2.33	180.19±7.42	187.75±6.43
дАД, мм рт. ст.	82.79±4.41	86.32±6.11	131.72±4.28	138.59±5.40
ЧСС, уд/мин	225.09±3.74	224.01±2.79	272.63±4.03	276.88±3.47
Амплитуда				
сАД, мм рт. ст.	8.09±1.97	11.35±1.91	17.76±2.76	16.22±2.95
дАД, мм рт. ст.	7.67±0.06	11.12±0.07*	15.41±3.34	15.69±3.02
ЧСС, уд/мин	34.37±4.95	60.40±2.76*	66.08±7.86	56.67±7.89
Размах колебаний				
сАД, мм рт. ст.	15.94±3.67	22.18±3.67	35.51±5.51	30.63±4.67
дАД, мм рт. ст.	15.32±2.62	21.26±3.39	30.12±6.30	28.00±4.78
ЧСС, уд/мин	61.53±3.97	103.32±3.5*	111.54±9.95	103.18±8.58
Мощность колебаний (% ритма)				
сАД, %	24.82±5.41	27.28±3,8	35.48±5.04	25.29±5.29
дАД, %	28.82±5.34	33.03±4,11	32.69±6.81	30.51±6.22
ЧСС, %	53.43±5.27	64.59±2.92	71.84±2.10	70.63±2.85

Таблица 3. Концентрация 6-COMT в моче крыс линий Wistar-Kyoto и SHR при воздействии яркого света в течение 1 ч (нг/мл; $M \pm m$)

Период времени	Крысы линии Wistar-Kyoto		Крысы линии SHR	
	12:12 ч	12:12 ч+яркий свет 1 ч	12:12 ч	12:12 ч+яркий свет 1 ч
День	25.50±1.49	17.04±1.67*	16.27±1.23	19.10±3.79
Ночь	32.74±2.78*	29.39±1.58*	30.37±2.54*	19.01±4.21*

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

снижение ночной концентрации 6-COMT в моче, а дневная концентрация не изменялась. В результате различие между ночным и дневным уровнем 6-COMT в моче исчезало.

На основании результатов оценки концентрации 6-COMT в моче можно сделать вывод о том, что при проведении фототерапии у нормотензивных и гипертензивных животных наблюдается разнонаправленный характер изменений в продукции эпифизарного мелатонина. Животные с нормальным АД сохраняли циркадианную ритмику секреции мелатонина, но с уменьшением его дневной концентрации. Для животных с повышенным АД было характерно уменьшение ночной концентрации эпифизарного мелатонина и, как следствие, исчезновение суточного ритма его продукции.

Таким образом, в период воздействия яркого света в режиме, применяемом в качестве фототерапии, у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс наблюдается увеличение систолического АД, а у спонтанно гипертензивных — также и диастолического АД. Под действием яркого света возникают и некоторые изменения ритмических показателей АД и ЧСС у нормотензивных крыс, однако для гипертензивных животных данный эффект не характерен. На этом фоне у гипертензивных животных наблюдается исчезновение околосуточного ритма секреции мелатонина за счёт снижения его ночной продукции. У нормотензивных крыс нарушений ритма продукции мелатонина не наблюдается. Следовательно, в целом фототерапия оказывает более выраженное и менее благоприятное воздействие на организм животных с первичной артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мелатонин: теория и практика* / под ред. С.И. Папопорта, В.А. Голиченкова. М., 2009.
2. *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
3. *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.
4. *Beauchamp M.T., Lundgren J.D.* A systematic review of bright light therapy for eating disorders // *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2016. Vol. 18, N 5. doi: 10.4088/PCC.16r02008
5. *Danilenko K.V., Mustafina S.V., Pechenkina E.A.* Bright light for weight loss: results of a controlled crossover trial // *Obes. Facts.* 2013. Vol. 6, N 1. P. 28-38.
6. *Fernandez D.C., Fogerson P.M., Lazzerini Ospri L., Thomsen M.B., Layne R.M., Severin D., Zhan J., Singer J.H., Kirkwood A., Zhao H., Berson D.M., Hattar S.* Light affects mood and learning through distinct retina-brain pathways // *Cell.* 2018. Vol. 175, N 1. P. 71-84.e18.
7. *Lazzerini Ospri L., Prusky G., Hattar S.* Mood, the circadian system, and melanopsin retinal ganglion cells // *Annu. Rev. Neurosci.* 2017. Vol. 40. P. 539-556.
8. *Maruani J., Geoffroy P.A.* Bright light as a personalized precision treatment of mood disorders // *Front. Psychiatry.* 2019. Vol. 1, N 10. ID 85. doi: 10.3389/fpsy.2019.00085
9. *Schwartz R.S., Olds J.* The psychiatry of light // *Harv. Rev. Psychiatry.* 2015. Vol. 23, N 3. P. 188-194.
10. *Takeda N., Maemura K.* Circadian clock and cardiovascular disease // *J. Cardiol.* 2011. Vol. 57, N 3. P. 249-256.
11. *van Maanen A., Meijer A.M., van der Heijden K.B., Oort F.J.* The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* 2016. Vol. 29. P. 52-62.
12. *Videnovic A., Klerman E.B., Wang W., Marconi A., Kuhta T., Zee P.C.* Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: a randomized clinical trial // *JAMA Neurol.* 2017. Vol. 74, N 4. P. 411-418.
13. *Yamada N., Martin-Iverson M.T., Daimon K., Tsujimoto T., Takahashi S.* Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders // *Biol. Psychiatry.* 1995. Vol. 37, N 12. P. 866-873.
14. *Yorguner Kupeli N., Bulut N.S., Carkaxhiu Bulut G., Kurt E., Kora K.* Efficacy of bright light therapy in bipolar depression // *Psychiatry Res.* 2018. Vol. 260. P. 432-438.
15. *Zuther P., Gorbey S., Lemmer B.* Chronos-Fit 1.06, 2009. URL: <http://chronos-fit.sharewarejunction.com>