

Влияние продолжительности светового воздействия на микроциркуляторное русло кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии в эксперименте

© О.В. Злобина, С.С. Пахомий[✉], Е.В. Смолина, Т.В. Милашевская, А.А. Долгов, А.Н. Иванов, И.О. Бугаева

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
410012 Саратов, Росси

[✉] e-mail: spakhomy03@gmail.com

Поступила в редакцию 30.12.2020 г.

В окончательной редакции 01.02.2021 г.

Принята к публикации 26.02.2021 г.

Изучено влияние длительного светового воздействия (модели 18:6) на функционирование регуляторных механизмов микроциркуляторного русла кожи в эксперименте. Исследование микроциркуляции проводили с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии. Установлено, что длительное световое воздействие вызывает нарушение регуляции кровотока в микроциркуляторном русле (уменьшение амплитуд эндотелиальных, нейрогенных и миогенных осцилляций) и снижение перфузии тканей. Выраженность гемодинамических нарушений нарастает с увеличением продолжительности светового воздействия. Снижение перфузии и прогрессирование нарушения активных факторов, регулирующих процессы микроциркуляции, свидетельствуют о негативном влиянии светового воздействия на перфузию тканей, что может служить одним из фактором риска развития кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: световое воздействие, циркадные ритмы, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, перфузия тканей.

DOI: 10.21883/OS.2021.06.50980.10-21

Введение

Функционирование живого организма подвержено определенной цикличности, которая зависит от совокупности различных внешних факторов. Естественная смена дня и ночи, солнечная активность, климатические условия и другие факторы внешней среды оказывают постоянное влияние на формирование циркадных биоритмов и функционирование органов и систем, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды организма [1,2]. В нормальных физиологических условиях синхронизация циркадных биоритмов осуществляется вегетативной нервной системой, эпифизом и гипоталамо-гипофизарной системой [3]. Интенсивность, спектральное распределение и временная картина света влияют на вклад фоторецепторов сетчатки глаза в развитие циркадных реакций, которые позволяют организму предвидеть и своевременно реагировать на изменения внешней среды [4,5]. Циркадные биоритмы регулируют различные физиологические и поведенческие процессы в организме, влияя на продолжительность периода сна и бодрствования, синтез гормонов, температуру тела, интенсивность обмена веществ, активность иммунитета, работу сердечно-сосудистой системы и т.д. [6]. Десинхронизация биоритмов в организме может стать причиной формирования различных патологий, включая развитие ожирения, сахарного диабета, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [7,8].

В современных условиях жизни частота и продолжительность воздействия световой стимуляции регулярно возрастает. Изменение светового режима вследствие нарушения периодов наступления дня и ночи, вызванное, например, трансмеридианными перелетами (jet lag) или работой в ночное время суток, является одной из причин десинхронизации биоритмов организма [2,9,10]. Рассогласование биоритмов организма в свете концепции общего адаптационного синдрома расценивается как мощный стрессогенный фактор, оказывающий воздействие на суточные колебания гормонов кортизола и мелатонина в крови [1,10]. Избыточная концентрация данных стрессогенных гормонов в организме сопровождается сосудистым спазмом и развитием феномена централизации кровотока. В сосудах микроциркуляторного русла в ответ на спазм наблюдается снижение функционирования внутрисосудистого компонента микроциркуляции и увеличение агрегационной активности кровяных пластинок. Нарушение ауторегуляторных механизмов на уровне микроциркуляторного русла, повышение агрегационной активности кровяных пластинок и уменьшение эффективности транспорта веществ в системе кровообращения приводит к снижению трофики органов и тканей и, как следствие, является причиной развития ишемии и повреждения органов [11,12].

Степень выраженности нарушения физиологических функций зависит от сроков аномального воздействия света, мощности внешнего осциллятора и типа светового режима. В проведенных ранее нами экспериментах,

Таблица 1. Результаты исследования показателей перфузии тканей

Группа	Показатель перфузии	Среднеквадратическое отклонение	Коэффициент вариации, %
Контрольная ($n = 12$)	11.36 [10.6; 11.9]	0.64 [0.41; 1.31]	5.61 [3.11; 11.41]
Опытная ($n = 12$) 10-е сутки модель 18:6	11.23 [8.91; 14.81]	0.55 [0.21; 1.21]	4.96 [2.11; 10.12]
Опытная ($n = 12$) 21-е сутки модель 18:6	9.68 [7.61; 11.01]*	0.58 [0.21; 1.51]	5.95 [2.11; 15.11]

Примечание. * Достоверность различий с группой контроля ($p < 0.05$).

направленных на изучение влияния круглосуточного освещения было установлено, что степень выраженности, стойкость трансформации и уровень обратимости микроциркуляторных нарушений и морфологических изменений в органах зависят от интенсивности и продолжительности светового воздействия [13–15]. Однако до настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы состояния регуляторных механизмов сосудов микроциркуляторного русла в условиях удлиненного фотопериода, сопровождающегося чередованием светового и темного режимов освещения.

В связи с этим целью исследования явилась оценка влияния длительности светового воздействия (модели 18:6) на функционирование регуляторных механизмов микроциркуляторного русла в эксперименте.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводилось на базе научной лаборатории кафедр гистологии и физиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. Исследование проводили на 24 белых беспородных крысах-самцах с массой 225 ± 25 г в соответствии с международными этическими нормами Европейской конвенции защиты позвоночных животных для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) и „International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals“ (2012), а также на основании рекомендации комитета по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ (протокол № 4 от 06.12.2016 года). Животные всех экспериментальных групп имели свободный доступ к воде и пище.

Моделирование длительного светового воздействия осуществляли с использованием модели удлиненного фотопериода Light-Dark (18:6): 18 h непрерывного светового воздействия с интенсивностью освещения 500 лк, 6 h — режима темного времени. Экспериментальные животные были разделены на две группы: опытная и контрольная, в каждой группе по 12 особей. Животные опытной группы подвергались длительному световому воздействию с применением модели удлиненного фотопериода в течение 21 суток. Животные контрольной

группы на протяжении всего эксперимента находились в условиях стандартного освещения день–ночь.

Исследование кровотока в сосудах микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проводили на анализаторе „ЛАКК-ОП“ (производство НПП „Лазма“, Россия). В опытной группе животных осуществляли регистрацию ЛДФ-грамм на 10-е и 21-е сутки эксперимента. Контрольные ЛДФ-граммы получали от животных, находившихся в условиях естественного освещения.

Для обеспечения выполнения манипуляций, связанных с проведением ЛДФ, животные за 5 min до исследования подвергались наркозу с помощью внутримышечного введения комбинации Телазола (Zoetis Inc, США) в дозе 0.1 ml/kg и Ксиланита („НитаФарм“, Россия) в дозе 0.1 ml/kg. Для записи ЛДФ-граммы светодиодный зонд прикрепляли к коже дистального отдела задней конечности животного. Продолжительность записи составляла 8 min. Во время выполнения процедуры с помощью спектрального вейвлет-анализа определяли показатели перфузии в перфузионных единицах, абсолютные амплитуды эндотелиальных (0.01–0.076 Hz), нейрогенных (0.076–0.2 Hz), миогенных (0.2–0.74 Hz), пульсовых (0.8–1.6 Hz), дыхательных (0.15–0.4 Hz) колебаний микроциркуляции [16].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc, США). В случае отличия распределения значений в выборке от нормального вычисляли медиану и квартили. Достоверность различий (p) рассчитывали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Значимыми считали изменения при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при длительном световом воздействии наблюдается снижение показателя перфузии тканей. В группе животных, находившихся в условиях эксперимента в течение 10 суток, показатель перфузии не отличался от значений в контрольной группе и составил 11.23 [8.91; 14.81]. Увеличение продолжительности воздействия до 21 суток сопровождалось снижением данного показателя до 9.68 [7.61; 11.01], что на 14.8% меньше по сравнению с результатами, полученными

Таблица 2. Результаты измерения абсолютных амплитуд колебаний перфузии тканей

Абсолютные амплитуды колебаний	Контрольная группа (n = 12)	Опытная группа (n = 12) 10-е сутки модель 18:6	Опытная группа (n = 12) 21-е сутки модель 18:6
Эндотелиальных	0.21 [0.11; 0.51]	0.09 [0.05; 0.22]*	0.26 [0.04; 1.77]
Нейрогенных	0.21 [0.11; 0.47]	0.09 [0.05; 0.17]*	0.19 [0.05; 1.44]
Миогенных	0.18 [0.09; 0.38]	0.11 [0.06; 0.19]*	0.15 [0.04; 0.73]*
Дыхательных	0.19 [0.11; 0.33]	0.12 [0.06; 0.3]*	0.12 [0.06; 0.45]*
Пульсовых	0.08 [0.07; 0.14]	0.12 [0.06; 0.35]	0.07 [0.03; 0.21]

Примечание. * Достоверность различий с группой контроля ($p < 0.05$).

в контрольной группе (табл. 1). Следует отметить, что среднее квадратическое отклонение и коэффициент вариации ни на 10-е, ни на 21-е сутки эксперимента статистически значимо не отличались от контрольной группы.

Результаты изменений абсолютных амплитуд колебаний перфузии, связанных активными механизмами регуляции кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, представлены в табл. 2.

На 10-е сутки исследования наблюдалось снижение значений эндотелиальных, нейрогенных и миогенных осцилляций. Абсолютные амплитуды эндотелиальных осцилляций составили 0.09 [0.05; 0.22], что на 52.6% ниже показателей в контрольной группе. Абсолютные амплитуды нейрогенных осцилляций определялись на уровне 0.09 [0.05; 0.17], что на 50.3% ниже значений в контрольной группе животных. Абсолютные амплитуды миогенных осцилляций составили 0.11 [0.06; 0.19], что на 36.3% меньше результатов в контрольной группе — 0.11 [0.06; 0.19]. Среди показателей абсолютных амплитуд колебаний, характеризующих пассивные механизмы модуляции кровотока, на 10-е сутки эксперимента достоверно значимые изменения отмечались только при исследовании дыхательных колебаний — 0.12 [0.06; 0.3], которые снижались на 35.3% по сравнению с показателями в контрольной группе.

На 21-е сутки эксперимента сохранялось снижение абсолютных амплитуд миогенных до 0.11 [0.04; 0.73] и дыхательных колебаний — до 0.12 [0.06; 0.45] по сравнению с показателями в контрольной группе. В то же время обращает на себя внимание увеличение значений абсолютных амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний. Значения абсолютных амплитуд эндотелиальных колебаний повысились с 0.09 [0.05; 0.22] до 0.26 [0.04; 1.77], при контрольных значениях — 0.21 [0.11; 0.51]. Показатели абсолютных амплитуд нейрогенных колебаний увеличились с 0.09 [0.05; 0.17] до 0.19 [0.05; 1.44], при контрольных параметрах — 0.21 [0.11; 0.47].

В результате настоящего исследования было установлено, что нарушения, развивающиеся в микроциркуляторном русле на 10-е сутки эксперимента, носили преимущественно регуляторный характер, однако при

увеличении длительности воздействия до 21-х суток наблюдалось стойкое снижение перфузии. Следовательно, длительное моделирование нарушений циркадных ритмов световым воздействием сопровождается развитием микроциркуляторных нарушений. Нарушения микрогемодинамики, характеризующиеся снижением показателя перфузии тканей, согласуются с опубликованными ранее данными о микроциркуляторных нарушениях и свидетельствуют о развитии стрессовой реакции в организме на фоне длительного светового воздействия [16].

В стадии регуляторных нарушений модуляция кровотока снижалась за счет активных факторов — эндотелиального, нейрогенного и миогенного. Уменьшение амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний свидетельствует об увеличении мышечного тонуса прекапилляров и повышении сопротивления артериол, а снижение амплитуд эндотелиального компонента — о развитии эндотелиальной дисфункции и снижении вазодилатирующей активности эндотелия микрососудов в ответ на развивающийся сосудистый спазм [17,18]. Изменение перфузии тканей, возникающее в ответ на уменьшение дыхательного компонента, характеризует нарушение микроциркуляции в венозном русле. Таким образом, мы можем предположить, что признаками нарушения кровообращения при длительной световой стимуляции являются повышение сопротивления сосудов и соответствующее повышение давления на уровне прекапилляров, а также застойные явления в посткапиллярных венулах, которые свидетельствуют о снижении перфузии в микроциркуляторном русле. Длительное нарушение перфузии является причиной развития гипоксии в тканях, которая, в свою очередь, вызывает формирование локальных патологических изменений в органах [13].

Заключение

Таким образом, длительное световое воздействие вызывает нарушение регуляции микроциркуляции и снижение перфузии тканей. Выраженность гемодинамических нарушений нарастает с увеличением длительности эксперимента: в начале воздействия основную роль в снижении перфузии играют миогенный и нейрогенный

тонус и эндотелиальная дисфункция, на конечном этапе ведущая роль принадлежит дыхательному компоненту. Снижение перфузии и прогрессирование нарушения активных факторов, регулирующих процессы микроциркуляции, свидетельствуют о негативном влиянии светового воздействия на перфузию тканей, что может служить одним из факторов риска развития кардиоваскулярной патологии.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ по теме „Разработка математической модели для оценки скорости трансформации функциональных изменений в целостном организме при световом десинхронозе в необратимые морфологические изменения органов-мишеней в эксперименте“.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] *LeGates T.A., Fernandez D.C., Hattar S.* // *Nat Rev Neurosci.* 2014. V. 15. N 7. P. 443–454. doi 10.1038/nrn3743
- [2] *Cedernaes J., Waldeck N., Bass J.* // *Genes Dev.* 2019. V. 33. N 17–18. P. 1136–1158. doi 10.1101/gad.328633.119
- [3] *Kalsbeek A., Palm I.F., La Fleur S.E., Scheer F.A.J.L., Perreau-Lenz S., Ruiter M., Kreier F., Cailotto C., Buijs R.M.* // *J. Biol. Rhythms.* 2006. V. 21. N 6. P. 458–469. doi 10.1177/0748730406293854
- [4] *Duffy J.F., Czeisler C.A.* // *Sleep. Med. Clin.* 2009. V. 4. N 2. P. 165–177. doi 10.1016/j.jsmc.2009.01.004
- [5] *Man K., Loudon A., Chawla A.* // *Science.* 2016. V. 354. N 6315. P. 999–1003. doi 10.1126/science.aah4966
- [6] *Scheiermann C., Gibbs J., Ince L., Loudon A.* // *Nat. Rev. Immunol.* 2018. V. 18. P. 423. doi 10.1038/s41577-018-0008-4
- [7] *Early J.O., Curtis A.M.* // *Seminars in Immunology, Immunometabolism.* 2016. V. 28. N 5. P. 478–490. doi 10.1016/j.smim.2016.10.006
- [8] *Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В. и др.* // *Вопр. онкол.* 2014. Т. 60. № 2. С. 15–27.
- [9] *Снежинский В.А., Побиванцева Н.Ф.* // *Журн. Гродненского государственного медицинского университета.* 2013. № 1. С. 9–13.
- [10] *Koch C.E., Leinweber B., Drenberg B.C. et al.* // *Neurobiol. Stress.* 2017. V. 6. P. 57–67. doi 10.1016/j.ynstr.2016.09.001
- [11] *Журкин К.И., Злобина О.В., Иванов А.Н. и др.* // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2016. Т. 3. № 67. С. 164–166.
- [12] *Poredos P., Jezovnik M.K.* // *Angiology.* 2017. V. 7. N 69. P. 564–567.
- [13] *Иванов А.Н., Злобина О.В., Журкин К. И. и др.* // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017. Т. 16. № 1 (61). С. 43–48. doi 10.24884/1682-6655-2017-16-1-43-48
- [14] *Злобина О.В., Пахомий С.С., Бугаева И.О., Маслякова Г.Н., Иванов А.Н.* // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2018. № 5. С. 245–249.
- [15] *Терешкина Н.Е., Злобина О.В., Иванов А.Н., Долгов А.А.* // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018. Т. 3. № 67. С. 129–134. doi 10.24884/1682-6655-2018-17-3-129-134
- [16] *Humeau A., Koytka A., Abraham P. et al.* // *Phys. Med. Biol.* 2004. V. 49. N 5. P. 843–857.
- [17] *Крупаткин А.И.* // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2014. Т. 13. № 1 (49). С. 83–99.
- [18] *Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O. et al.* // *Circ. Res.* 2016. V. 118. P. 157–172. doi 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364