

УДК 616.8-009.836-092.9:615.832.9

© Е.А. Венцковская, А.В. Шило, Г.А. Бабийчук, 2012.

## ИЗМЕНЕНИЕ СНА ПОСЛЕ РИТМИЧЕСКИХ ХОЛОДОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ У КРЫС С ИСКУССТВЕННО ВЫЗВАННЫМ ДЕССИНХРОНОЗОМ

**Е.А. Венцковская, А.В. Шило, Г.А. Бабийчук***Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, отдел криофизиологии (руководитель – проф. Г.А. Бабийчук), г. Харьков.*

### CHANGE OF SLEEP IN RATS WITH ARTIFICIALLY INDUCED DESYNCHRONOSIS

**O.A. Ventskovska, O.V. Shylo, G.A. Babychuk**

#### SUMMARY

The inversion of the light regime led to the appearance of long-term episodes of both high and low sleep amounts in rats uncharacteristic for the intact animals the time of day. Rhythmic cold exposures led to the acceleration of sleep structure normalization.

### ЗМІНА СНУ ПІСЛЯ РИТМІЧНИХ ХОЛОДОВИХ ВПЛИВІВ У ЩУРІВ З ШТУЧНО ВИКЛИКАНИМ ДЕССИНХРОНОЗОМ

**О.А. Венцковська, О.В. Шило, Г.О. Бабійчук**

#### РЕЗЮМЕ

Інверсія світлового режиму приводила до появи тривалих епізодів як підвищеної, так і зниженої кількості сну у щурів в нехарактерний для інтактних тварин час доби. Ритмічні холодові впливи приводили до прискорення нормалізації тимчасової організації сну.

**Ключевые слова:** ритмические холодовые воздействия, сон, десинхроноз, крыса.

Расстройства сна (дессинхронозы), связанные со сменной работой, трансмеридианными перелетами приводят к ухудшению самочувствия, снижению работоспособности, нарушению процессов консолидации памяти, развитию ряда соматических и психических заболеваний [6]. Как полагают, эти заболевания являются результатом десинхронизации между внутренними часами организма и внешним циклом света-темноты и могут приводить к нарушениям работы пищеварительной, сердечнососудистой, репродуктивной систем и ряду метаболических нарушений [10].

Несмотря на то, что в последние годы в исследованиях сна сделаны важные открытия, на основании которых было разработано и предложено к применению большое количество медикаментозных средств, наиболее распространенным из которых является мелатонин [15], фармакотерапия нарушений сна остается сложной и до конца нерешенной проблемой. В этой связи наряду с поиском новых медикаментозных средств, существует насущная потребность в использовании немедикаментозных способов коррекции нарушений сна [7, 15], основанных в первую очередь на использовании основных синхронизаторов ритма - свете, температуре, режиму питания и двигательной активности. В связи с этим все большее распространение приобретают способы коррекции нарушений цикла сон-бодрствование с помощью ритмических воздействий малых по величине токов, звуковых, световых и тепловых

стимулов, механизмы действия которых мало изучены.

Цель работы – изучить влияние ритмических холодовых воздействий на цикл сон-бодрствование у крыс с искусственно вызванным десинхронозом.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были проведены в соответствии с Законом Украины № 3447-IV от 21.02.2006 г. «О защите животных от жестокого обращения», с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985 г.) и согласно принципов биоэтики и норм биологической безопасности и выполнены на 7-8 – месячных беспородных белых крысах (масса 220-250 г), находившихся в звукопоглощающей камере с контролируемой длительностью светового режима (свет:темнота 12:12) и температурой окружающей среды (22-24°C) в отдельных клетках со свободным доступом к воде и пище.

Дессинхроноз у крыс вызывали путем инверсии светового режима (однократным удлинением светового периода на 12 ч). После инициации десинхроноза животных в течение двух дней подвергали 2-м сериям ритмических холодовых воздействий из 9 охлаждений в темное время суток по 15 мин при температуре –12°C с интервалами по 45 мин при комнатной температуре 23°C в темное время суток. Длительную регистрацию биоэлектрической активности мозга проводили на электроэнцефалографе фирмы «Нейрософт».

Начало и окончание стадий сна (стадирование записи) определяли по общепринятым критериям по 4-секундным интервалам с помощью специально разработанной программы, написанной в математическом пакете Matlab. По окончании процедуры стадирования рассчитывали процентное соотношение стадий сна для каждого часа регистрации.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для крыс, как ночных животных, характерна большая представленность как медленноволнового, так и парадоксального сна в светлое время суток, в ночное же время они преимущественно находятся в состоянии бодрствования.

Инверсия светового режима приводила к изменению почасовой представленности фаз сна. В первый день после инверсии происходило достоверное снижение количество медленноволнового сна в светлое время суток - с 62,54% в контроле до 40,80% (N=8,670, F=1, P=0,003), количество парадоксального сна при этом снижалось с 8,57 до 2,69% (N=8,337, F=1, P=0,004) в светлое время суток с 3-го по 9-й часы регистрации. В темное время суток количество медленноволнового сна не изменялось, а количество парадоксального сна выросло с 7,06 до 14,18% (N=14,286, F=1, P=0,0001) с 3-го по 12-й часы регистрации. Вторые сутки инверсии светового режима характеризовались сниженным количеством медленноволнового сна по сравнению с контролем (26,52 против 52,95%, N=7,410, F=1, P=0,006) в период с 5-го по 10-й час регистрации в светлое время суток. При этом количество парадоксального сна в светлое время суток достоверно не изменялось. В темное время суток отмечалась тенденция к повышению количества как медленноволнового, так и парадоксального сна.

Ритмические холодовые воздействия на фоне инверсии светового режима в первый день регистрации приводили к повышению количества медленноволнового сна по сравнению с инверсией с 23,59 до 53,52% (N=5,771, F=1, P=0,016). Что касается парадоксального сна, то его количество возрастало с 6-го по 11-й часы наблюдения в светлое время суток как по сравнению с инверсией (с 6,21 до 13,79%, N=4,333, F=1, P=0,037), так и по сравнению с контролем (с 6,12 до 13,79%, N=8,308, F=1, P=0,004). Во второй день на фоне инверсии ритмические холодовые воздействия приводили к снижению количества медленноволнового сна в темное время суток как по отношению к инверсии (с 68,47 до 44,5%, N=5,333, F=1, P=0,021), так и по отношению к контролю (с 57,65 до 44,5%, N=5,333, F=1, P=0,021), при отсутствии достоверных изменений в светлое

время суток. При этом отмечалось достоверное повышение количества парадоксального сна как по сравнению с инверсией (с 2,73 до 10,21%, N=7,436, F=1, P=0,006), так и по сравнению с контролем (с 6,12 до 10,21%, N=4,333, F=1, P=0,037) с 6-го по 11-й часы наблюдения в светлое время суток.

Целью любой коррекции нарушения циркадного ритма является согласование его с новым ритмом или возвращение в прежнее состояние наиболее быстрым, эффективным и наименее безопасным способом. Известно, что для подстройки различных биологических ритмов требуется различное время. При этом показано, что для подстройки ритма после перелета в западном направлении (удлинение светлого времени суток) требуется меньше времени (до 50%), чем в восточном. Эту «асимметрию» объясняют тем фактом, что эндогенная циркадная система, находясь в изолированном состоянии имеет период колебаний около 25 ч и быстрее адаптируется к удлинению светового периода (задержке фазы) [14]. Кроме того, известная способность ритма сна разобщаться с 25 ч внутренним циркадным ритмом также может лежать в основе того, что цикл сон-бодрствование быстрее подстраивается к временному сдвигу (изменению светового периода), что, однако, не относится к другим ритмам, таким как температура и уровень кортизола [3].

Хотя температура и считается более слабым задатчиком (синхронизатором) времени, чем свет [15], она является одним из наиболее важных параметров окружающей среды, который затрагивает практически все процессы, протекающие в организме. Более того, термочувствительность присутствует в областях мозга, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование [8], а преоптическая область переднего гипоталамуса является одним из главных центров, участвующих как в регуляции температурного гомеостаза организма, так и в регуляции цикла сон-бодрствование.

Известно также, что у теплокровных животных (включая человека) под контролем главного водителя ритма (супрахиазматических ядер), находятся циклы изменения температуры тела и кожи, которые в свою очередь могут «навязывать» собственный ритм периферическим осцилляторам в других органах организма [9], влияя на склонность ко сну за счет модулирования активности термочувствительных нейронов в областях мозга, связанных с регуляцией сна [11], и даже захватывать главный водитель ритма [12]. Сами же супрахиазматические ядра, как *in vitro* [5], так и в организме проявляют чувствительность к изменениям температуры [4], и изменений в пределах 1–1,5 °С, связанных с физиологическими колебаниями температуры тела в течение суток и в эксперименте *in vitro* достаточно для того, чтобы клетки супрахиазматических ядер смогли подстраиваться под этот ритм [5]. При этом инверсия

светового режима не влияла на активность клеток супрахиазматических ядер *in vitro*.

Биологические ритмы большинства организмов и до некоторой степени некоторых гомеотермов могут захватываться периодическими изменениями температуры довольно незначительной амплитуды (0,7-2 °С). Так, биологические часы карманных мышей захватывались температурными колебаниями окружающей температуры с амплитудой 3, 5 или 10 °С (скорость нарастания и спада стимула составляла 0,5 °С/мин). Только часть животных захватывалась колебаниями с меньшей амплитудой (1,1–1,5 °С). Величина и направление сдвига фазы определялась временем суток, когда прикладывалась температурное воздействие (цит. по [12]).

В наших предыдущих исследованиях [1] было показано, что ритмические холодовые воздействия изменяют глубину и длительность сна, приводя к его увеличению (так называемый феномен «отдачи») в то же время суток, когда проводились воздействия. При инверсии светового режима эта «отдача» по-видимому, сдвигается на подходящее время суток (время сна), что согласуется с данными литературы [13]. Кроме того, показано [2], что во время серий ритмических холодовых воздействиях наблюдается понижение температуры тела на 1-1,5 °С с последующим возвращением к контрольному уровню уже к началу следующего цикла охлаждения. Таким образом, несмотря на наличие строгой гомеостатической регуляции температуры у гомойотермов, ритмические холодовые воздействия, вероятно, могут оказывать синхронизирующее действие, как на центральные, так и на периферические биологические часы организма и обеспечивать более быструю подстройку цикла бодрствование-сон в условиях инверсии светового режима.

#### ВЫВОДЫ

Ритмические холодовые воздействия приводят к ускорению нормализации временной организации сна, нарушенной инверсией светового режима.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Венцковская Е.А. Изменения сна после постоянного и ритмических холодовых воздействий / Венцковская Е.А., Шило А.В., Бабийчук Г.А. // Проблемы криобиологии. – 2011. – Т.21, № 3. – С. 251-262.
2. Пастухов Ю. Ф. Адаптация к холоду и условиям Субарктики: проблемы термофизиологии / Пастухов Ю. Ф., Максимов А. Л., Хаскин В. В. / – Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2003. – Т. I. – 373 с.
3. Arendt J. Physiological changes underlying jet lag / Arendt J., Marks V. // *British Medical Journal*. – 1982. – Vol. 284, N 6310. – P. 144–146
4. Buhr E. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators / Buhr E., Yoo S., Takahashi J. // *Science* – 2010. – Vol. 330, N 6002. – P. 379–385.
5. Herzog E. Circadian entrainment to temperature, but not light, in the isolated suprachiasmatic nucleus rats / Herzog E., Huckfeldt R. // *J. Neurophysiol.* – 2003. – Vol. 90, N 2. – P. 763–770.
6. Kolla B. Jet lag and shift work sleep disorders: How to help reset the internal clock / Kolla B., Auger R. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 78, N 10. – P. 675-684.
7. Kryger M. Principles and practice of sleep medicine / Kryger M., Roth T., Dement W. / Elsevier, Saunders, 2011. – 1723 p.
8. Kumar V.M. Interrelation between thermoregulation and sleep regulation / Kumar V.M // *Proc. Indian Nat. Sci. Acad.* – 2003. – Vol. 69. – N 4. – P. 507-524.
9. Raymann R.J.E.M. Effect of core and skin temperature manipulations on sleep onset latency / Raymann R.J.E.M., Drosopoulos S, Van Someren E.J.W. *et al.* // *J. Sleep Res.* – 2002. – Vol. 11, N S1. – P.188–9.
10. Sharma S. Sleep and Metabolism: An Overview / Sharma S., Kavuru M. // *International Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 2010, N 2010. – P. 1-12.
11. Van Someren, E.J.W. More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities / Van Someren, E.J.W. // *Chronobiol. Int.* – 2000. – Vol. 17, N 3. – P. 313–354
12. Van Someren, E.J.W. Thermosensitivity of the circadian timing system. / Van Someren, E.J.W. // *Sleep Biol. Rhythms*. – 2003. – Vol. 1. – P. 55–64.
13. Vyazovskiy V.V. Sleep homeostasis in the rat in the light and dark period / Vyazovskiy V.V., Achermann P., Tobler I. // *Brain Research Bulletin*. – 2007. – Vol. 74, N 1-3. – P. 37-44.
14. Wever RA. Phase shifts of human circadian rhythms due to shifts of artificial zeitgebers / Wever RA. // *Chronobiologia*. – 1980. – Vol. 7, N 3. – P.303-27
15. Zee P. Treatment of shift work disorder and jet lag / Zee P., Goldstein C. // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2010. – Vol. 12, N 5. – P. 396-411.