

УДК 574.24

## СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПАРЦИАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КИСЛОРОДА И ГЕОМАГНИТНОЙ АКТИВНОСТИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИНХРОНИЗАТОРЫ ЦИРКАННУАЛЬНЫХ РИТМОВ

© 2019 г. Н.В. Кузьменко\* \*\*

\*Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова МЗ РФ,  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

\*\*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.02.2019 г.

После доработки 12.04.2019 г.

Принята к публикации 22.04.2019 г.

Для регионов с разными типами климата проанализирована сезонная динамика атмосферного давления и геомагнитной активности и рассчитаны сезонные колебания парциальной плотности кислорода. На основе полученных данных предпринята попытка объяснения возможных причин и механизмов синхронизации цирканнуальных ритмов в стандартных лабораторных условиях. В ходе анализа собственных и литературных данных сделано заключение, что атмосферное давление и парциальная плотность кислорода могут быть рассмотрены в качестве дополнительных синхронизаторов цирканнуальных ритмов организма, поскольку для них характерна четкая сезонная динамика. Также показано, что существуют механизмы, позволяющие включать эти метеорологические факторы в процесс синхронизации биологических ритмов.

*Ключевые слова:* сезон, атмосферное давление, парциальная плотность кислорода, геомагнитная активность.

DOI: 10.1134/S0006302919040015X

Годовой цикл жизнедеятельности представляет собой систему сменяющих друг друга физиологических состояний, связанных с приспособлением организма к меняющимся природным условиям. Сезонная динамика показана в функционировании нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, репродуктивной систем. Основными факторами синхронизации цирканнуальных ритмов являются изменения длины дня и температуры воздуха в течение года. Стандартные лабораторные условия, в которых поддерживается постоянный фотопериод, температура и влажность воздуха должны были бы отменить цирканнуальные ритмы. Однако в экспериментальных исследованиях, проведенных в стандартных лабораторных условиях, была показана сезонная динамика активности N-ацетилтрансферазы у цыплят [1], выработки мелатонина у крыс [2], сезонные изменения уровня половых гормонов у крыс [3,4] и макак резус (*Macaca mulatta*) [5], се-

зонные колебания гормонов щитовидной железы и гипофиза [4,5], сезонная динамика плодовитости у крыс [6], сезонные колебания параметров гемодинамики и активности отделов вегетативной нервной системы у крыс [7], а также сезонные изменения чувствительности митохондрий клеток печени крыс к  $Ca^{2+}$  [8] и сезонные вариации в активности  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазы в митохондриях клеток сердца крыс [9]. Кроме того, было установлено, что время года оказывает влияние на моделирование патологий в стандартных лабораторных условиях. Так, в работе [10] на самках крыс линии Sprague-Dawley было обнаружено, что при введении канцерогена, способствующего развитию рака молочной железы, опухоль развивается у 61% крыс весной и только у 34% осенью, несмотря на постоянный световой режим и температуру воздуха в помещении содержания животных. Аналогичные результаты были получены в экспериментах, описанных в работе [11]. Также реноваскулярная гипертензия в стандартных лабораторных условиях в модели «2 поч-

*Сокращения:* МТ-рецепторы – мелатонинергические рецепторы, СХЯ – супрахиазматическое ядро гипоталамуса.

ки, 1 зажим» у крыс линии Wistar развивалась чаще весной, чем осенью и зимой [12].

Существование эндогенных «биологических часов», которые представляют собой генетически закрепленную периодичность химических реакций в организме, не исключает наличие экзогенного компонента-синхронизатора [13]. Стоит разобраться, являются ли на самом деле стандартные лабораторные условия неизменными в течение всего года, возможно, существуют метеорологические факторы, подверженные сезонной динамике, от воздействия которых нельзя спрятаться в помещении с искусственным освещением и отоплением. Действительно, геомагнитная активность и атмосферное давление будут по-прежнему воздействовать на организм, находящийся и в условиях стандартного вивария. На сегодня установлено, что эти факторы оказывают влияние на функционирование организма [7,14,15].

Некоторые исследователи предполагают, что именно сезонные колебания геомагнитной активности могут синхронизировать цирканнуальные циклы в стандартных лабораторных условиях [2]. Расчеты показали, что в среднем геомагнитная активность ниже в период с декабря по февраль, чем в период с марта по октябрь [7,16–18]. Кроме того, геомагнитные возмущения являются более частыми и сильными в период, близкий к датам равноденствий. Предполагают, что в момент равноденствий благодаря ориентации диполя Земли к плоскости эклиптики максимальное количество ионизированных частиц от Солнца достигают ионосферы [19–21]. Также помимо годовой динамики геомагнитная активность изменяется в связи с 11-летними циклами солнечной активности. Это делает геомагнитную активность нестабильным фактором для синхронизации цирканнуальных циклов. Так, по данным ИЗМИРАН в 2003 г. было зарегистрировано 109 геомагнитных бурь, а в 2009 г. — всего 7 [22].

Известно, что сезонные колебания атмосферного давления тесно связаны с сезонными колебаниями температуры воздуха. Зимой, когда поверхность суши остывает, создаются благоприятные условия для повышенного атмосферного давления. Летом при прогревании поверхности земли атмосферное давление понижается. Кроме того, зимой суша остывает быстрее, чем море. В связи с этим, зимой между сушей и морем возникает большой перепад атмосферного давления, к лету этот контраст уменьшается. В результате зимой наблюдается более частое чередование циклонов и антициклонов, чем летом [23]. Сезонная динамика атмосферного давления достаточно стабильна, поскольку взаимосвязана с сезонной динамикой температуры воздуха, и поэтому мо-

жет быть рассмотрена в качестве синхронизатора цирканнуальных ритмов.

Атмосферное давление, температура и влажность воздуха определяют парциальную плотность кислорода в воздухе, для которой также показана сезонная динамика с максимумом зимой и минимумом летом [24–26].

Цель настоящей работы — в регионах с разными типами климата проанализировать сезонную динамику атмосферного давления и геомагнитной активности, рассчитать сезонные колебания парциальной плотности кислорода и на основе полученных данных объяснить результаты экспериментальных работ, в которых была обнаружена сезонная динамика функционирования организма в стандартных лабораторных условиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 12 публикаций, в которых авторы сообщали о сезонной зависимости результатов экспериментов, поставленных в стандартных лабораторных условиях (таблица). Исследования [7,12] из этого перечня были проведены автором настоящей публикации на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Для регионов, где проводились исследования, для каждого года помесячно (с января по декабрь) за период исследований или за десятилетний период (если период исследований не известен или известен, но нет данных в архиве) рассчитывали среднемесячные показатели температуры (в °С) и относительной влажности воздуха (в %); среднемесячные величины атмосферного давления (данные в мм рт.ст. были переведены в единицы СИ (гПа)) и их стандартное отклонение (по величине стандартного отклонения делался вывод о среднемесячной вариабельности атмосферного давления). Были использованы архивные метеорологические данные по температуре воздуха и фактическому атмосферному давлению на уровне местности с сайта <https://www.gismeteo.ru/diary>, по относительной влажности воздуха — с сайтов <https://www.wunderground.com> и <http://www.weatherbase.com>.

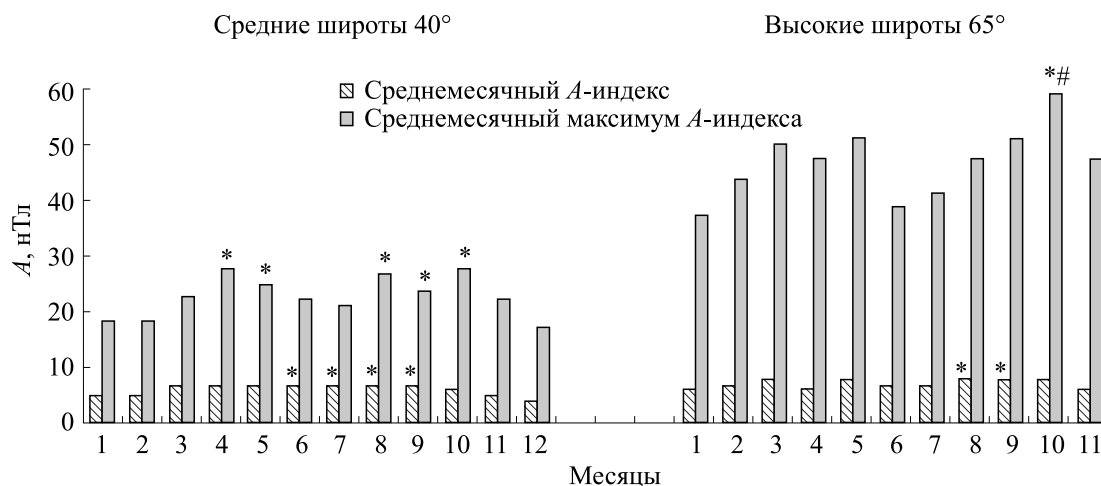
На основе среднемесячных величин атмосферного давления, относительной влажности и температуры воздуха для каждого месяца рассчитывали парциальную плотность кислорода в воздухе ( $\rho_{O_2}$  в г/м<sup>3</sup>) по формуле, выведенной В.Ф. Овчаровой из уравнения Менделеева–Клапейрона [24]:

$$\rho_{O_2} = \frac{10^3 \cdot 0,232(P - e)}{RT}, \quad (1)$$

где 0,232 — массовая доля кислорода в воздухе,  $P$  — атмосферное давление в Па,  $e$  — парциальное давление водяного пара в Па,  $R$  — удельная газо-

Экспериментальные исследования, в которых была зафиксирована сезонная динамика в функционировании организма в стандартных лабораторных условиях

Место исследования, географические координаты, высота над уровнем моря	Краткая информация об исследовании	Период проведения исследования, публикация
Санкт-Петербург, Россия 59°57' с.ш., 30°19' в.д., 18 м н/м	На самцах крыс стока Wistar установлены сезонные колебания параметров гемодинамики, активности вегетативной нервной системы, а также влияние сезона на частоту развития реноваскулярной гипертензии	2010–2012 г.г. Н. В. Кузьменко и др., 2018 [7], 2017 [12]
Ганновер, Германия 52°22' с.ш., 9°44' в.д., 55 м н/м	На самцах крыс стока Sprague-Dawley установлена сезонная динамика тиреотропного гормона, пролактина, андрогенов, трийодотиронина, лютеинизирующего гормона	1977–1978 г.г. C. C. Wong et al., 1983 [4]
Ганновер, Германия 52°22' с.ш., 9°44' в.д., 55 м н/м	На самках крыс стока Sprague-Dawley установлено, что частота возникновения рака молочной железы зависит от сезона	Период неизвестен W. Loscher et al., 1997 [10]
Варшава, Польша 52°13' с.ш., 21°02' в.д., 103 м н/м	На цыплятах показана сезонная динамика активности N-ацетилтрансферазы	Период неизвестен P. Majewski et al., 2005 [1]
Мюнстер, Германия 51°57' с.ш., 7°37' в.д., 60 м н/м	На самцах макак-резус ( <i>Macaca mulatta</i> ) показана сезонная динамика половых гормонов и гормонов гипофиза	период неизвестен (4 года) E. J. Wickings et al., 1980 [5]
Лодзь, Польша 51°47' с.ш., 19°28' в.д., 224 м н/м	На самцах крыс стока Wistar показаны сезонные изменения чувствительности митохондрий клеток печени крыс к $Ca^{2+}$	Период неизвестен M. Labieniec-Watala et al., 2012 [8]
Кошице, Словакия 48°43' с.ш., 21° в.д., 208 м н/м	На самках крыс стока Sprague-Dawley установлено, что частота возникновения рака молочной железы зависит от сезона	Период неизвестен P. Kubatka et al., 2002 [11]
Тюбинген, Германия 48°31' с.ш., 9° в.д., 341 м н/м	На самках крыс стока Sprague-Dawley установлена сезонная динамика мелатонина	1997–2006 гг. H. Bartsch et al., 2012 [2]
Братислава, Словакия 48° с.ш., 17° в.д., 140 м н/м	На самцах крыс стока Wistar показаны сезонные вариации в активности $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазы в митохондриях клеток сердца	Период неизвестен J. Mujkosová et al., 2008 [9]
Овьедо, Испания 43°21' с.ш., 5°50' з.д., 232 м н/м	На самках крыс стока Wistar установлена сезонная динамика гонадотропных гормонов и пролактина	Осень 2000 г. – зима 2002 г. N. Vázquez et al., 2007 [3]
Чикаго, США 41°54' с.ш., 87°39' з.д., 179 м н/м	На самках крыс стока Sprague-Dawley установлена сезонная динамика плодовитости	Период неизвестен (2 года) T. M. Lee et al., 1986 [6]



**Рис. 1.** Сезонные колебания геомагнитной активности для средних и высоких широт (статистика за период 1997–2016 гг.): \* –  $p < 0,05$  – значимость различий относительно зимних месяцев, # –  $p < 0,05$  – значимость различий относительно июня.  $A$  – ежедневный локальный индекс геомагнитной активности.

вая постоянная сухого воздуха, равная 287 Дж/(кг · К),  $T$  – температура воздуха в К.

Парциальное давление водяного пара рассчитывали по формуле:

$$e = \frac{\phi P_v}{100}, \quad (2)$$

где  $\phi$  – относительная влажность воздуха в %,  $P_v$  – давление насыщенного водяного пара при данной среднемесячной температуре воздуха в Па [27].

В работе [28] было показано вполне удовлетворительное соответствие (в пределах 3 г/м<sup>3</sup>, или около 1%) результатов измерения  $\rho O_2$  посредством газоанализаторов и результатов, рассчитанных по формуле В.Ф. Овчаровой.

Проводился анализ сезонной динамики среднемесячной величины и вариабельности атмосферного давления, а также парциальной плотности кислорода в наружном воздухе.

Для исследования сезонной динамики геомагнитной активности были взяты архивные данные  $A_p$ -индексов геомагнитной активности с сайта Space Weather Prediction Center ([ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old\\_indices/](ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/)). Были рассчитаны среднемесячные значения и среднемесячные максимумы локальных ежедневных  $A$ -индексов для средних и высоких широт за период 1997–2016 гг. Кроме того, были рассчитаны медианы  $A_p$ -индексов за период 1998–2009 гг., а также за годы с высокой (2003–2005 гг.) и с низкой (2008, 2009 гг.) геомагнитной активностью.

Статистическую обработку данных по метеорологическим параметрам проводили согласно «Наставлению по глобальной системе обработки данных и прогнозирования» Всемирной метеоро-

логической организации [29]. Данные по атмосферному давлению и  $\rho O_2$  в графиках представлены в виде средних значений. Данные по геомагнитной активности в графиках представлены в виде медиан, т.к. для этого показателя было установлено распределение, отличное от нормального (тест Колмогорова–Смирнова). Сравнение среднемесячных  $A$ -индексов осуществляли с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия данных при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Сезонная динамика геомагнитной активности, атмосферного давления и парциальной плотности кислорода.** В ходе проведенных исследований было подтверждено, что помимо температуры воздуха и длины дня сезонной динамике подвержена геомагнитная активность, атмосферное давление и парциальная плотность кислорода в наружном воздухе.

Расчеты показали, что геомагнитная активность в среднем ниже в декабре–феврале, чем в период с марта по октябрь, а геомагнитные возмущения максимальны вблизи дат равноденствий. Причем сезонная динамика геомагнитной активности лучше выражена в средних широтах, чем в высоких (рис. 1), что согласуется с расчетами других исследователей [19–21]. Анализ сезонной динамики  $A_p$ -индексов в годы с высокой и низкой солнечной активностью показал, что в годы с высокой солнечной активностью может происходить смещение ежегодного максимума  $A_p$ -индекса, как, например, случилось в 2004 и 2005 гг., тогда как в годы с низкой геомагнитной активностью (2008 и 2009 гг.) сохранялась стан-

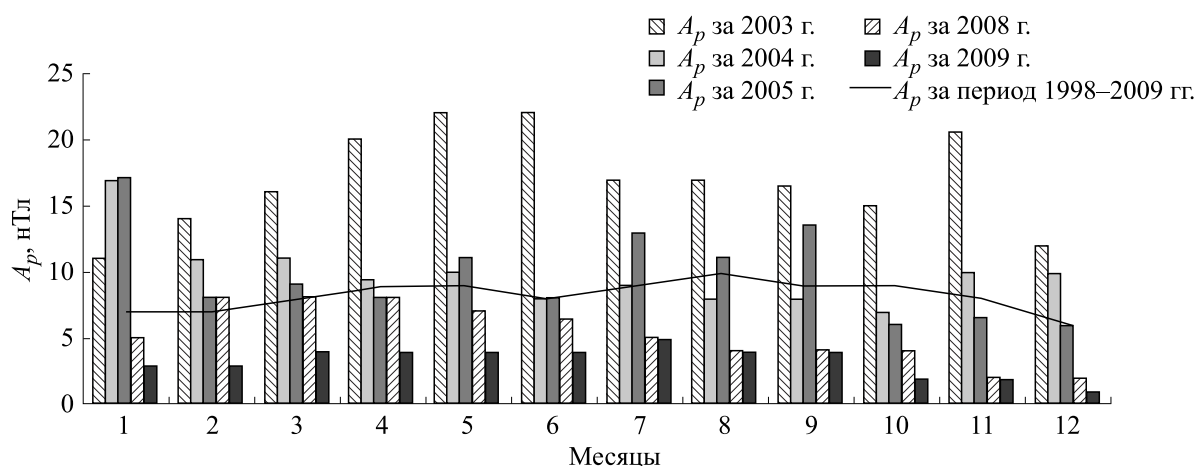


Рис. 2. Сезонные колебания геомагнитной активности в годы с высокой и низкой солнечной активностью.  $A_p$  – ежедневный индекс геомагнитной активности.

дартная сезонная динамика  $A_p$ -индекса (рис. 2). В итоге существенные геомагнитные возмущения являются скорее не синхронизаторами, а десинхронизаторами биоритмов. Роль высокой солнечной активности в десинхронизации биологических ритмов отмечали и другие авторы [30]. Однако поскольку многими исследованиями подтверждается способность геомагнитных возмущений влиять на функционирование организма [15], то, вероятно, и этот фактор может изменить результаты экспериментов, поставленных в стандартных лабораторных условиях.

Некоторые исследователи пытались объяснить цирканнуальные ритмы, зарегистрированные в стандартных лабораторных условиях, колебаниями атмосферного давления, но пришли к выводу, что атмосферное давление не имеет выраженной сезонной динамики [6]. Однако простые расчеты среднемесячных значений и стандартных отклонений атмосферного давления в регионах с разными типами климата показывают, что эти исследователи ошибались. По характеру сезонной динамики атмосферного давления регионы можно разделить на четыре группы. К первой группе относятся регионы, в которых годовая динамика среднемесячной величины атмосферного давления четко не выражена, но наблюдается хорошо выраженная сезонная динамика variability атмосферного давления, которая увеличивается от лета к зиме с годовым минимумом в летние месяцы и с годовым максимумом в декабре–марте [26]. Такой тип климата характерен, например, для Оулу (Финляндия) (рис. 3; н/м – над уровнем моря). Ко второй группе относятся регионы, в которых четко выражена сезонная динамика среднемесячной величины атмосферного давления с годовым минимумом в летние месяцы и с годовым максимумом в зимние. При этом се-

зонная динамика variability атмосферного давления выражена слабо или не выражена [26]. Подобный климат наблюдается, например, в Сеуле (Южная Корея) (рис. 3). К третьей группе относятся области, где имеет место четко выраженная сезонная динамика как величины, так и variability атмосферного давления. Такой климат, например, наблюдается в г. Сургут (Ханты-Мансийский автономный округ, Россия) (рис. 3). Четвертый тип климата, в котором сезонная динамика величины и variability атмосферного давления не выражена, характерен для регионов, расположенных вблизи экватора, например для Сингапура (рис. 3). Для всех типов климата, кроме экваториального, характерна четкая сезонная динамика парциальной плотности кислорода с максимумом зимой и минимумом летом (рис. 3). Аналогичная сезонная динамика  $\rho_{O_2}$  показана и другими авторами [25,28]. Ранее были опубликованы графики сезонной динамики величины и variability атмосферного давления, а также парциальной плотности кислорода в 21 регионе земного шара с различными типами климата (от субарктического до тропического) [26].

**Результаты экспериментов, поставленных в стандартных лабораторных условиях. Дополнительные синхронизаторы сезонных ритмов.** Все регионы, где зафиксирована сезонная динамика в функционировании организма в стандартных лабораторных условиях (таблица), по характеру сезонной динамики атмосферного давления относятся к первой группе (рис. 4). Также в этих городах имеет место четко выраженная сезонная динамика парциальной плотности кислорода с амплитудой колебаний «зима–лето» –  $23 \pm 7 \text{ г/м}^3$  (рис. 5). В лабораториях, расположенных в областях с подобным типом климата, синхронизиру-

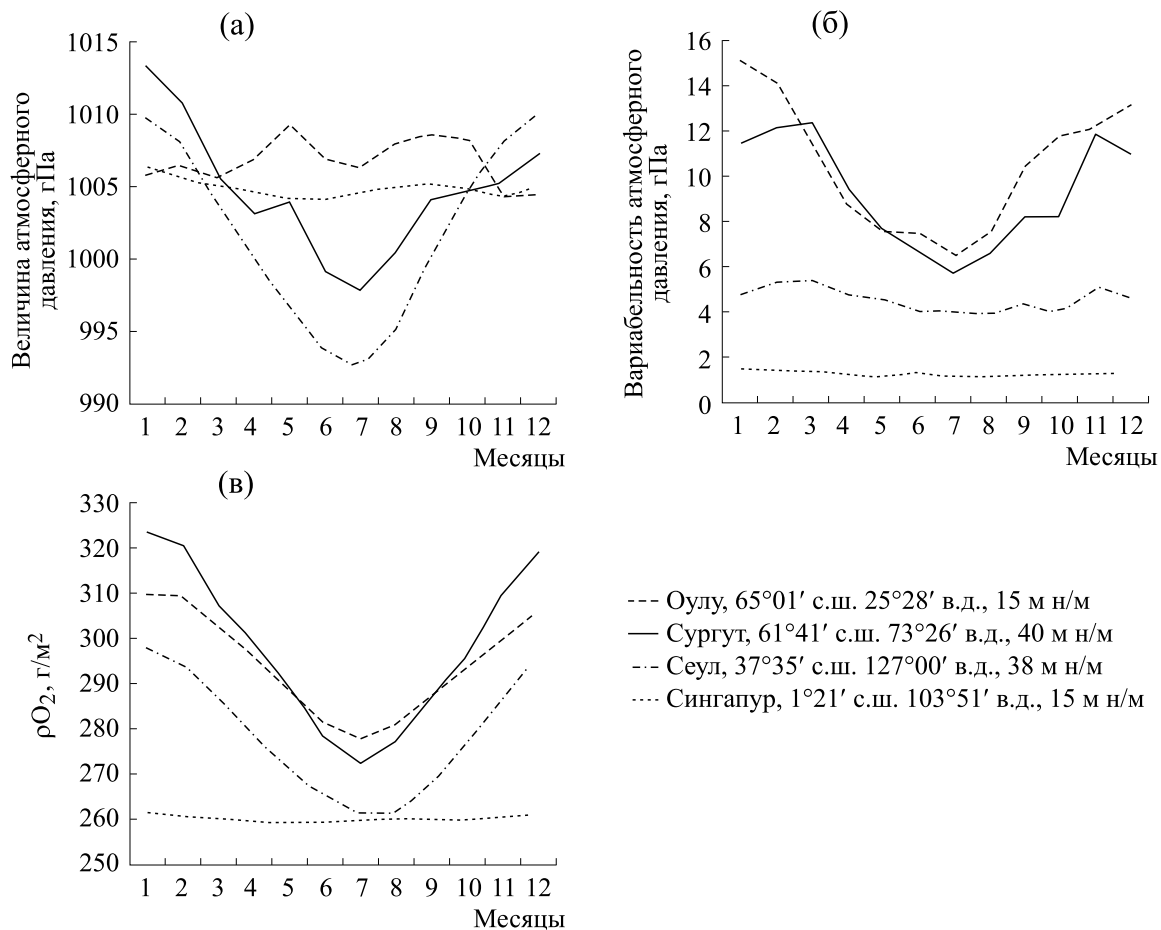


Рис. 3. Варианты сезонной динамики атмосферного давления и парциальной плотности кислорода (статистика за период 2007–2016 гг.).

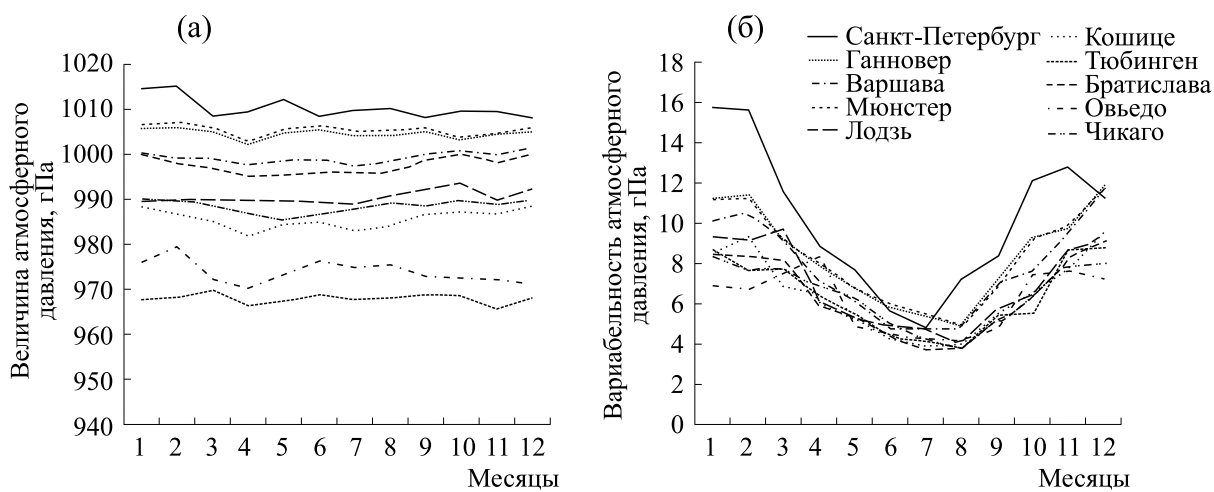


Рис. 4. Сезонная динамика атмосферного давления в регионах, где были зафиксированы цирканнуальные колебания в функционировании организма в стандартных лабораторных условиях.

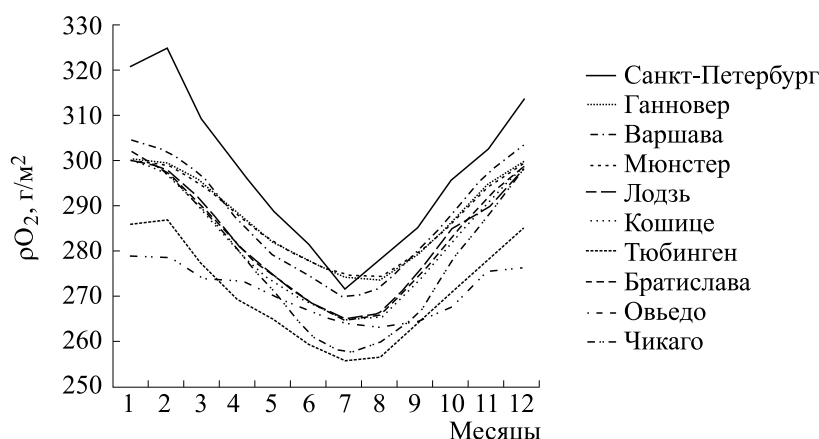


Рис. 5. Сезонная динамика парциальной плотности кислорода в регионах, где были зафиксированы цирканнуальные колебания в функционировании организма в стандартных лабораторных условиях.

ющими факторами сезонных ритмов могут выступать сезонная динамика варибельности атмосферного давления, а также сезонные изменения качества воздуха, поступающего в лабораторию при вентилировании.

В исследованиях по моделированию гипертензии «2 почки, 1 зажим», проведенных в Санкт-Петербурге, было показано, что реноваскулярная гипертензия развивается чаще всего весной (в 56% случаев) и реже всего зимой (только в 20% случаев) [12]. Скорее всего, это объясняется тем, что зимой наблюдается ежегодный максимум  $\rho O_2$ , который мог нивелировать влияние ишемии почечной артерии. Также сезонная динамика  $\rho O_2$  объясняет сезонные изменения параметров гемодинамики в стандартных лабораторных условиях [7], которые через хеморецепторы реагируют на газовый состав вдыхаемого воздуха. Известно, что гипоксия и гипероксия оказывают влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы [31–33]. Обнаружено угнетающее действие кислорода на эндотелиальные вазодилататорные факторы (оксид азота и простагландины) [34] и его стимулирующее действие на выделение катехоламинов надпочечниками [35]. Кроме того, зимой атмосферное давление более варибельно, а исследования показали, что колебания атмосферного давления от 755–756 мм рт. ст. (1004–1005,5 гПа) как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения способствуют подъему артериального давления у крыс [7]. К тому же зимы в Санкт-Петербурге в период проведения этих экспериментов сопровождались высокой среднемесячной величиной атмосферного давления. Известно, что атмосферное давление, помимо влияния на  $\rho O_2$  воздуха согласно формуле (1), определяет давление всех жидкостей в организме и, следовательно, может вызвать изменение трансмурального давления сосудов [36,37]. Все

эти причины и объясняют более высокие значения артериального давления (127 мм рт. ст. по сравнению с 107 мм рт. ст.) и маркеров активности симпатической нервной системы в спектре варибельности сердечного ритма (НЧ/ВЧ 0,28 по сравнению с 0,19), которые наблюдались в стандартных лабораторных условиях у нормотензивных животных в зимний период по сравнению с летним [7].

Кроме того, о влиянии сезонных изменений  $\rho O_2$  на организмы свидетельствует сезонная динамика в функционировании митохондрий, наблюдавшаяся в городах Братислава [9] и Лодзь [8]. В исследованиях в Братиславе была показана повышенная активность  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазы в митохондриях клеток сердца крыс зимой и весной в стандартных лабораторных условиях. Это согласуется с результатами другой работы, в которых наблюдали увеличение АТФазной активности в митохондриях легких крысы в условиях гипероксии [38].

В ряде исследований в стандартных лабораторных условиях была установлена сезонная динамика в функционировании репродуктивной и эндокринной систем, характерная для естественных условий [3–6]. В экспериментах на крысах наблюдали увеличение пролактина и андрогенов весной, тироксина – летом, фолликулостимулирующего гормона – летом и осенью [3,4], снижение плодовитости зимой [5]. Сезонная динамика репродуктивной функции может оказывать влияние на результаты экспериментов по моделированию гормонозависимых патологий, например, рака молочной железы [10,11]. Кроме того, были показаны сезонные колебания в продукции мелатонина в стандартных лабораторных условиях [2]. Возникает закономерный вопрос: «Могут ли сезонные колебания  $\rho O_2$  и атмосферного давления оказывать влияние на синхронизацию функцио-

нирования всего организма, и какие для этого существуют механизмы?»

**Мелатонин и сезонная динамика атмосферного давления и парциальной плотности кислорода.** Основным синхронизатором суточных и сезонных ритмов является гормон мелатонин, синтезирующийся пинеальной (шишковидной) железой. Взаимосвязь мелатонина и тиреотропного гормона гипофиза, обеспечивая переключение генов DIO2/DIO3 (активирующего/деактивирующего гормоны щитовидной железы), модулирует сезонные ритмы в репродуктивном поведении и метаболизме позвоночных [39]. Несмотря на большую роль мелатонина в биологических ритмах, в опытах на мышах с делецией мелатонинергических рецепторов (MT-рецепторов) было показано, что интактная мелатонинергическая система не требуется для генерации суточной ритмичности у мышей [40]. Также у людей, в редких случаях отсутствия ритмической секреции мелатонина пинеальной железой циркадный цикл сна/бодрствования сохраняется [41]. В опытах на крысах симпатэктомия (эктомия шейного симпатического ганглия и 6-гидроксидофаминовая симпатэктомия) отменяла циркадные колебания мелатонина [42] и артериального давления, а также уменьшала суточные флуктуации сердечного ритма и локомоторной активности [42,43]. Кроме того, было отмечено отсутствие сезонных ритмов репродуктивной функции у диких кроликов после симпатэктомии [44] и у крыс после пинеалэктомии [45]. В противоположность этому, симпатэктомия не отменяла сезонный пик пинеального пептида у крыс [46]. Также реакцию массы тела и репродуктивной функции на изменение фотопериода наблюдали у хомяков (*Cricetus cricetus*) после удаления шишковидной железы [47]. Пинеалэктомия не изменяла репродуктивные циклы у волков в естественной среде обитания, из чего был сделан вывод, что для синхронизации сезонного размножения существуют и другие сигналы кроме сезонной динамики мелатонина [48]. Однако следует учесть, что помимо шишковидной железы, мелатонин может синтезироваться экстропинеально (кожей, сетчаткой глаза, тимусом, селезенкой, сердцем, мышцами, печенью, желудком, поджелудочной железой, кишечником, плацентой, яйчками, яичником, костным мозгом, корой головного мозга и стриатумом), к тому же мелатонин легко проникает через гематоэнцефалический барьер [49]. Кроме того, у нокаутных мышей с генетическим дефицитом мелатонина экспрессия генов DIO2, DIO3 не реагировала на изменение фотопериода [50]. В экспериментах при введении экзогенного мелатонина мышам с делецией мелатонинергических рецепторов I типа (MT1) и интактными MT2-рецепторов переключение DIO2/DIO3 генов полностью отсутствовало, а при делеции MT2-рецепторов с

интактными MT1-рецепторами – сохранялось [51]. Это связывают с разной локализацией MT1- и MT2-рецепторов в головном мозге. Так, в *paratuberculosis* гипофиза были обнаружены MT1-рецепторы, но не MT2-рецепторы [52]. Тиреоидэктомия (удаление щитовидной железы) блокировала сезонные репродуктивные циклы у овец [53], также как и делеция рецепторов, чувствительных к тиреотропному гормону гипофиза, блокировала переключение DIO2/DIO3 у мышей при введении экзогенного мелатонина [50]. В итоге, хотя литературные данные противоречивы, наличие сезонной динамики мелатонина и функционирующей щитовидной железы, скорее всего, необходимы для сохранения цирканнуальных ритмов, по крайней мере, репродуктивной функции.

Мелатонин синтезируется у млекопитающих из серотонина под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы, активность которого повышается в темное время суток под воздействием стимуляции пинеальных адренергических рецепторов норадреналином [54,55]. В опытах на хомяках (*Cricetus cricetus*) было показано повышение синтеза мелатонина после инъекций агонистов  $\beta$ -адренергических рецепторов [56]. К тому же в экспериментах на мышах наблюдали выраженную экспрессию часовых генов после введения адреналина, норадреналина или агонистов адренергических рецепторов. Считается, что эти эффекты вызывает цАМФ-зависимый транскрипционный фактор CREB, который может оказывать влияние на экспрессию часовых генов *Per1* и *Per2* [57]. В ряде исследований сообщается о сезонной динамике концентрации катехоламинов с максимумом зимой [58,59]. Кроме того, обнаружено стимулирующее действие кислорода и атмосферного давления на выделение адреналина и норадреналина надпочечниками [35], из чего следует, что сезонная динамика синтеза катехоламинов, возможно, будет сохраняться и в стандартных лабораторных условиях. Можно предположить, что катехоламины, модулируя экспрессию часовых генов и синтез мелатонина, способны синхронизировать биологические ритмы при фиксированном фотопериоде. Это подтверждает и сезонная динамика активности N-ацетилтрансферазы в шишковидной железе цыплят, показанная в стандартных лабораторных условиях [1].

Однако даже при фиксированной длине дня не стоит полностью пренебрегать ролью фоторецепторов в сезонной динамике мелатонина. Так, исследования показали, что внутриглазное давление подвержено сезонным колебаниям с максимумом зимой и минимумом летом [60], в результате чего, возможно, изменится чувствительность фоторецепторов сетчатки, что может оказать влияние на синтез мелатонина. Рассуждая о факторах, которые могут модулировать внутриглазное давление, авторы перечисляют



солнечный свет, температуру воздуха и даже колебания геомагнитной активности [60]. Однако атмосферное давление, которое определяет давление всех жидкостей в организме, в первую очередь участвует в изменении внутриглазного давления. Действительно, исследования показали, что колебания именно атмосферного давления, а не температуры воздуха оказывают влияние на внутриглазное давление [61,62]. Интересно отметить, что амплитуда сезонных колебаний внутриглазного давления зависит от типа климата [63]. Кроме того, установлена прямая корреляция между атмосферным давлением и внутричерепным давлением, что напрямую может воздействовать на функционирование различных структур головного мозга, в том числе, и связанных с биологическими ритмами [64].

Несмотря на то что есть механизмы, которые могут вызвать сезонные колебания мелатонина и при фиксированном фотопериоде, вероятно, отсутствие сезонной динамики длины дня приведет к уменьшению выраженности цирканнуального профиля мелатонина.

**Часовые гены и сезонная динамика атмосферного давления и парциальной плотности кислорода.** Известно, что основным регулятором циркадных ритмов у млекопитающих является супрахиазматическое ядро гипоталамуса (СХЯ). У других позвоночных основной осциллятор (пинеалоцит) также расположен в гипоталамусе, причем у всех позвоночных (кроме млекопитающих) пинеалоцит содержит фоторецепторы, циркадные часы и синтезирует мелатонин [39]. У млекопитающих циркадные часы находятся в СХЯ, а мелатонин синтезируется пинеальной (шишковидной) железой [39]. В СХЯ млекопитающих показана высокая плотность MT1-рецепторов, при этом MT2-рецепторы не обнаружены [52]. Повреждение СХЯ нарушает циркадный профиль мелатонина [42], а также устраняет эффект фотопериода на нейрональные и сердечно-сосудистые реакции [65]. Результаты исследований по значению СХЯ в сезонных ритмах репродуктивной функции противоречивы. Так, у пятнистых скунсов с поврежденными СХЯ отсутствовало изменение размера семенников на естественную сезонную динамику фотопериода [66]. В экспериментах на хомяках после двустороннего разрушения СХЯ не было зарегистрировано изменения массы тела и гонад на введение экзогенного мелатонина и на длину дня [67,68]. В противоположность этому, исследования на норке показали, что повреждение СХЯ не оказывает влияния на ответ репродуктивной функции на изменение фотопериода при интактной пинеальной железе или инфузии экзогенного мелатонина [69].

Самым сильным сигналом для синхронизации биологических часов служит чередование светло-

го и темного времени суток, которое через СХЯ посредством транскрипционной/трансляционной обратной связи, состоящей из часовых генов и их белковых продуктов, регулирует выработку мелатонина и синхронизирует работу всего организма [70,71]. Кроме того, ритмическая экспрессия часовых генов показана во всех органах [71]. Основными часовыми генами являются *Per1*, *Per2*, *Cry1* и *Cry2*, которые контролируются транскрипционными факторами CLOCK, NPAS2 (паралогичен CLOCK) и BMAL1 [72]. Поскольку CLOCK, NPAS2 и BMAL1 представляют собой транскрипционные факторы с доменом PER-ARNT-SIM (PAS), воздействие внешних стимулов включает часовые гены. Установлено, что домен PAS проявляет чувствительность не только к свету, но также к изменениям окислительно-восстановительного потенциала, колебаниям кислорода, лигандов и общего энергетического уровня [57,73]. Это делает теоретически возможным синхронизацию биологических ритмов посредством атмосферного давления и парциальной плотности кислорода. На сегодня известно, что такой фактор, как температура воздуха, может легко увлечь экспрессию часовых генов практически во всех тканях организма, кроме СХЯ, в котором экспрессия часовых генов сохранит свой суточный профиль даже при существенных колебаниях температуры [74].

К настоящему времени известно об изменении экспрессии часовых генов в течение суток, в то же время участие часовых генов в сезонных ритмах изучено в меньшей степени. Исследования экспрессии часовых генов в течение года, проведенные на японской лесной мыши (*Apodemus Spreciosus*), показали существенное снижение экспрессии BMAL1 и *Cry1* в переходный период между репродуктивным и нерепродуктивным сезонами [75]. Сезонная ритмичность часовых генов также была установлена у рыб [76] и у мигрирующих птиц [77]. Кроме того, было обнаружено, что генетические вариации в ARNTL (BMAL1) и NPAS2 ассоциированы с выраженностью сезонных колебаний пищевого и социального поведения у людей [78]. В ряде экспериментальных работ наблюдали зависимость экспрессии часовых генов от фотопериода [79–82]. Так, при длинном дне отмечалась повышенная экспрессия *Per1* в момент акрофазы [80,81]. Ген *Per1* также ассоциирован с повышением уровня альдостерона и удержанием ионов  $\text{Na}^+$ . У мышей, нокаутных по этому гену, наблюдается низкий уровень альдостерона и артериального давления [83]. Рост частоты развития реноваскулярной гипертензии, который наблюдался весной в стандартных лабораторных условиях [7], также может быть связан с весенним увеличением экспрессии *Per1*, если допустить возможность синхронизацию цирканнуальных ритмов функционирования всего орга-

низма посредством сезонной динамики атмосферного давления и парциальной плотности кислорода. Исследования на цыплятах показали, что содержание в условиях постоянного освещения не отменяет сезонных колебаний суточных профилей часовых генов, но изменяет их по сравнению с животными, содержащимися при фиксированном коротком или длинном дне [82]. В опытах на мышах было показано, что дефицит одного из часовых транскрипционных факторов (CLOCK, NPAS2) вызывает тонкие циркадные дефекты, а повреждение двух транскрипционных факторов уже приводит к существенным нарушениям в ритмичности, до полной аритмичности при возмущениях фотопериода [72]. Мутация BMAL1 приводит к полной потере циркадного ритма [84].

Есть предположения, что в процессах переключения фаз сезонных циклов большую роль играет обратимое метилирование промоторных участков генов, связанных с биологическими ритмами. В исследованиях на хомяках было показано, что зимой в результате ингибирования мелатонином ДНК-метилтрансферазы в гипоталамусе уменьшается метилирование гена DIO3, что повышает его экспрессию, обеспечивая регрессию гонад [85]. Также в экспериментах на мышах была обнаружена роль микроРНК-132/212 в сбросе часов в СХЯ [86]. Процессы метилирования ДНК могут регулироваться не только колебаниями мелатонина. Сегодня уже установлено влияние кислорода на активность ДНК-метилтрансферазы и экспрессию микроРНК [87–90].

Организм позвоночных чутко реагирует на содержание кислорода во вдыхаемом воздухе. Практически каждая клетка может активировать эволюционно консервативный путь гипоксического ответа, регулируемый гипоксически-индуцируемым фактором (HIF-1), который является членом семейства транскрипционных факторов с PAS. HIF-1 контролирует экспрессию большинства генов, участвующих в адаптации к гипоксическим условиям. HIF-1 представляет собой гетеродимер, состоящий из кислородо-лабильных HIF-1 $\alpha$  и конститутивно-экспрессируемых HIF-1 $\beta$ -субъединиц. Кислородозависимая регуляция HIF-1 $\alpha$  является многоступенчатым процессом, который включает деградацию при нормоксии и стабилизацию с активацией транскрипционной функции в гипоксических условиях [91,92]. HIF-2 $\alpha$  паралогичен HIF-1 $\alpha$ . Стабилизация HIF- $\alpha$  происходит, когда  $\rho\text{O}_2$  в ткани органа становится ниже 5%, в то же время при нормоксии в большинстве тканей  $\rho\text{O}_2$  находится в пределах от 3 до 10% [93]. Из этого следует, что HIF- $\alpha$  достаточно чувствителен к изменениям  $\rho\text{O}_2$  воздуха, а также к факторам, которые вызывают сдвиг  $\rho\text{O}_2$ . В опытах на мышах установлено, что падение и подъем

температуры воздуха в среднем на 10°C вызывают, соответственно, уменьшение и увеличение уровня HIF-1 $\alpha$  в крови [94]. В связи с этими фактами можно предположить, что HIF- $\alpha$  участвует в синхронизации цирканнуальных циклов в ответ на сезонные колебания  $\rho\text{O}_2$  и атмосферного давления. Действительно, в экспериментах наблюдали изменение экспрессии часовых генов при увеличении HIF-1 $\alpha$  в ответ на гипоксию [95,96]. Также установлено, что стабилизация HIF-1 $\alpha$  может увеличивать экспрессию DIO3 и снижать продукцию гормонов щитовидной железы [97].

**Роль дополнительных синхронизаторов цирканнуальных ритмов в лабораторных и естественных условиях.** Многочисленные эксперименты с моделированием фотопериода, проведенные на животных, у которых репродуктивная активность зависит от длины дня, показали, что именно фотопериод является главным синхронизатором сезонных ритмов [39,66–69,85]. Однако атмосферное давление и парциальная плотность кислорода также могут быть рассмотрены в качестве дополнительных синхронизаторов цирканнуальных ритмов организма, поскольку для них характерна четкая сезонная динамика, а также существуют механизмы, позволяющие включать эти метеорологические факторы в процесс синхронизации биологических ритмов. Тем не менее из-за отсутствия колебаний длины дня, температуры воздуха, количества и качества кормов сезонная динамика функционирования организма в лабораторных условиях будет существенно отличаться от той, что наблюдается в естественной среде обитания. Известно, что в лабораторных условиях нельзя вызвать оцепенение у гибернарующих в природе млекопитающих без изменения фотопериода и понижения температуры, а также предварительного накопления животными жира [98,99]. Также, в лабораторных условиях у диких свиней (*Tayassu tajacu*) и крыс отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений зимой по сравнению с летом [7,100]. В противоположность этому, в естественных условиях (или в условиях близких к естественным) установлено снижение частоты сердечных сокращений зимой у копытных и у кроликов [101–104]. Это явление принято связывать со снижением метаболизма, которое вызывают низкая AMBIENTная температура и скудная кормовая база [102]. При этом эксперименты на кастрированных оленях (*Cervus elaphus*) показали, что ежедневное введение мелатонина отменяет сезонную динамику сердечного ритма даже при естественных флуктуациях длины дня и температуры воздуха [105].

В естественных условиях атмосферное давление и парциальная плотность кислорода как дополнительные синхронизаторы цирканнуальных ритмов, вероятно, играют роль в модуляции се-

зонных реакций у животных, впадающих в спячку. В экспериментах на ехидне (*Tachyglossus aculeatus*) в фазе гибернации было установлено, что гипоксия и гипероксия существенно влияют на картину дыхания [106]. В исследованиях на животных, впадающих в зимнюю спячку, наблюдали увеличение кислородной сатурации гемоглобина в период гибернации [107,108]. Известно, что сезонная спячка прерывается эпизодами кратковременного возбуждения и нормализации температуры тела. До сих пор непонятно, какие внешние или внутренние стимулы вызывают эти периоды возбуждения, поскольку они наблюдаются и при моделировании гибернации в лабораторных условиях с поддержанием постоянной низкой AMBIENTНОЙ температуры [109].

Также дополнительные факторы синхронизации сезонных ритмов могут быть важны для современного человека, изменяющего микроклимат помещений с помощью искусственного освещения, отопления или кондиционирования. В исследованиях на людях с использованием пульсовой оксиметрии авторы работы [14] отмечали прямую корреляцию между среднесуточным значением атмосферного давления и кислородной сатурацией гемоглобина. В клиническом исследовании [110] индекс апноэ у взрослых пациентов имел сезонную динамику, при этом обратно коррелировал с температурой воздуха и прямо коррелировал с величиной атмосферного давления и относительной влажности воздуха. Мета-анализ клинических исследований сезонной динамики артериального давления в регионах с разным типом климата показал, что выраженность сезонных колебаний артериального давления у людей сильнее в регионах с сезонной динамикой среднемесячной величины атмосферного давления, чем в регионах, где имеет место сезонная динамика вариабельности атмосферного давления [26].

## ВЫВОДЫ

1. Геомагнитная активность, подчиненная одиннадцатилетним циклам, вероятно, не может рассматриваться в качестве фактора, синхронизирующего цирканнуальные ритмы в стандартных лабораторных условиях.

2. Атмосферное давление имеет четкую сезонную динамику, но характер ее зависит от особенностей климата региона. Вблизи экватора сезонная динамика атмосферного давления отсутствует.

3. Парциальная плотность кислорода имеет четкую сезонную динамику с зимним максимумом и летним минимумом в регионах с любым типом климата, за исключением экваториального.

4. Сезонная динамика атмосферного давления и парциальной плотности кислорода могут вызывать цирканнуальные колебания в функциони-

ровании организмов, помещенных в стандартные лабораторные условия. Это может быть причиной различий в результатах экспериментов, поставленных в разные сезоны.

5. Высказывается предположение, что в синхронизацию цирканнуальных ритмов посредством атмосферного давления и парциальной плотности кислорода могут быть вовлечены механизмы обратимого метилирования DIO2/DIO3 и часовых генов, транскрипционные факторы CLOCK (NPAS2), BMAL1 и HIF- $\alpha$ , имеющие домен PAS, а также катехоламины, способные вызывать экспрессию часовых генов и воздействующие на синтез мелатонина через модулирование активности N-ацетилтрансферазы. Кроме того, нельзя исключить влияние на синтез мелатонина изменений внутриглазного и внутричерепного давления, происходящих под действием колебаний атмосферного давления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Majewski, I. Adamska, J. Pawlak, et al., *J. Pineal Res.* **39** (1), 66 (2005).
2. H. Bartsch, D. Mecke, H. Probst et al. *Chronobiol Int.* **29** (8), 1048 (2012).
3. N. Vázquez, E. Díaz, C. Fernández, et al., *Physiol Res.* **56** (1), 79 (2007).
4. C. C. Wong, K. D. Dehler, M. J. Atkinson, et al., *J. Endocr.* **97**, 179 (1983).
5. E. J. Wickings and E. Nieschlag, *Int. J. Androl.* **3** (1), 87 (1980).
6. T. M. Lee and M. K. McClintock, *J. Reprod. Fertil.* **7** (1), 51 (1986).
7. Н. В. Кузьменко, Н. С. Рубанова, М. Г. Плисс и В. А. Цырлин, *Рос. физиол. журн.* **104** (4), 477 (2018).
8. M. Labieniec-Watala and K. Siewiera, *CellBio.* **2** (1), 20 (2013).
9. J. Mujkosová, M. Ferko, P. Humeník, et al., *Physiol. Res.* **57** (2), 75 (2008).
10. W. Loscher, M. Mevissen, and M. Häussler, *Pharmacol. Toxicol.* **81** (6), 265 (1997).
11. P. Kubatka, E. Ahlersová, I. Ahlers, et al., *Physiol. Res.* **51** (6), 633 (2002).
12. Н. В. Кузьменко, М. Г. Плисс и В. А. Цырлин, *Артериальная гипертензия* **23** (6), 561 (2017).
13. С. Н. Ежов, *Вестн. ТГЭУ* **2**, 104 (2008).
14. C. A. Pope, D. W. Dockery, R. E. Kanner, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159** (2), 365 (1999).
15. S. J. Palmer, M. J. Rycroft, and M. Cermack, *Surv. Geophys.* **27** (5), 557 (2006).
16. A. Clua de Gonzalez, V. M. Silbergleit, W. D. Gonzalez, and B. T. Tsurutani, *J. Atmos. Sol. Terr. Phys.* **63** (4), 367 (2001).
17. Н. М. Руднева, Е. А. Гинзбург, Л. А. Дремухина и А. А. Нусинов, *Гелиогеофизические исследования* **13**, 97 (2005).
18. W. Lyatsky and A. Tan, *J. Geophys. Res.* **108** (A5), 12 (2003).
19. E. W. Cliver, Y. Kamide, and A. G. Ling, *J. Atmospher. Solar-Terrest. Physics* **64** (1), 47 (2002).

20. D. H. McIntosh, Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. **251** (1001), 525 (1959).
21. B. R. Boller and R. Stolov, J. Geophys. Res. **75** (1), 92 (1970).
22. В. Н. Обридко, Х. Д. Канониди, Т. А. Митрофанова и Б. Д. Шельтинг, Геомагнетизм и аэрономия **53** (2), 157 (2013).
23. J. F. Petersen, D. Sack, and R. E. Gabler, *Physical Geography* (Cengage Learning, 2016).
24. В. Ф. Овчарова, Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры **2**, 29 (1981).
25. В. Ф. Овчарова, в сб. *Труды междунар. симпозиума ВМО/ВОЗ/ЮНЕП СССР «Климат и здоровье человека»* (Гидрометеоиздат, Ленинград, 1988).
26. Н. В. Кузьменко, М. Г. Плисс и В. А. Цырлин, Рос. кардиол. журн. **24** (1), 80 (2019).
27. А. А. Васильев, В. Е. Федоров и Л. Д. Храмов, *Физика: учебное пособие для СПО*, 2-е изд., испр. и доп. (Юрайт, М., 2018).
28. A. S. Ginzburg, A. A. Vinogradova, and E. I. Fedorova, *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics* **50** (8), 782 (2014).
29. *World Meteorological Organization, Manual on the global data-processing and forecasting system. V. I. Global Aspects* (Geneva, 2010).
30. Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Т. К. Бреус и С. М. Чибисов, Клинич. медицина **95** (6), 502 (2017).
31. R. J. Julian, Poult. Sci. **86** (5), 1006 (2007).
32. R. van der Bel, M. Çalışkan, R. A. van Hulst, et al., *Front. Physiol.* **30** (8), 186 (2017).
33. L. E. Stuhr, G. W. Bergø, and I. Tyssebotn, *Aviat. Space Environ. Med.* **65** (6), 531 (1994).
34. F. Yamazaki, K. Takahara, R. Sone, et al., *J. Appl. Physiol.* **103** (6), 2026 (2007).
35. T. Nakada, H. Koike, T. Katayama, et al., *Hinyokika Kyo* **30** (10), 1357 (1984).
36. N. V. Mel'nikov, V. I. Poliakov, S. G. Krivoshchekov, et al., *Aviakosm. Ekolog. Med.* **48** (3), 51 (2014).
37. P. A. Doriot, *J. Theor. Biol.* **221** (1), 133 (2003).
38. Z. L. Harris, K. M. Ridge, B. Gonzalez-Flecha, et al., *Eur. Respir. J.* **9** (3), 472 (1996).
39. Y. Nakane and T. Yoshimura, *Front. Neurosci.* **8**, 115 (2014).
40. M. Pfeffer, H. W. Korf, and H. Wicht, *Int. J. Mol. Sci.* **18** (3), E530 (2017).
41. J. Lipton, J. T. Megerian, S. V. Kothare, et al., *Neurology* **73** (4), 323 (2009).
42. S. Perreau-Lenz, A. Kalsbeek, M. L. Garidou, et al., *Eur. J. Neurosci.* **17** (2), 221 (2003).
43. S. A. Briaud, B. L. Zhang, and F. Sannajust, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **9** (2), 97 (2004).
44. M. M. Ben Saad and D. Maurel, *Reproduction* **121**(2), 323 (2001).
45. X. Y. Liu, Y. T. Xu, Q. Shi, et al., *Endocrinol. Lett.* **34** (2), 143 (2013).
46. M. M. Prechel, T. K. Audhya, R. Swenson, et al., *Life Sci.* **44** (2), 103 (1989).
47. S. Monecke, D. Sage-Ciocca, F. Wollnik, and P. Pévet, *J. Biol. Rhythms* **28** (4), 278 (2013).
48. C. S. Asa, U. S. Seal, M. Letellier, et al., *Biol. Reprod.* **37** (1), 14 (1987).
49. D. Acuña-Castroviejo, G. Escames, C. Venegas, et al., *Cell Mol. Life Sci.* **71** (16), 2997 (2014).
50. H. Ono, Y. Hoshino, S. Yasuo, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105** (47), 18238 (2008).
51. S. Yasuo, T. Yoshimura, S. Ebihara, and H. W. Kolf, *J. Neurosci.* **29** (9), 2885 (2009).
52. B. Lacoste, D. Angeloni, S. Dominguez-Lopez, et al., *J. Pineal Res.* **58** (4), 397 (2015).
53. S. M. Moenter, C. J. Woodfill, and F. J. Karsch, *Endocrinology* **128** (3), 1337 (1991).
54. D. C. Klein, D. Sugden, and J. L. Weller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80** (2), 599 (1983).
55. R. J. Reiter, *Endocr. Rev.* **12** (2), 151 (1991).
56. M. L. Garidou, B. Vivien-Roels, P. Pévet, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **284** (4), R1043 (2003).
57. Y. Tahara and S. Shibata, *Free Radic. Biol. Med.* **119**, 129 (2018).
58. T. Tsuchihashi, K. Uezono, I. Abe, et al., *Hypertens. Res.* **18** (3), 209 (1995).
59. H. J. Kruse, I. Wiczorek, H. Hecker, et al., *J. Labor. Clin. Med.* **140** (4), 236 (2002).
60. J. Cheng, M. Xiao, H. Xu, et al., *Medicine (Baltimore)* **95** (31), e4453 (2016).
61. S. Van de Veire, P. Germonpre, C. Renier, et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49** (12), 5392 (2008).
62. O. Brinchmann-Hansen and K. Myhre, *Aviat. Space Environ. Med.* **60** (10, Pt 1), 970 (1989).
63. S. K. Gardiner, S. Demirel, M. O. Gordon, and M. A. Kass, *Ophthalmology* **120** (4), 724 (2013).
64. L. Herbowski, *Int. J. Biometeorol.* **61** (1), 181 (2017).
65. T. Mutoh, S. Shibata, H. W. Korf, and H. Okamura, *J. Physiol.* **547** (Pt 1), 317 (2003).
66. M. Berria, M. DeSantis, and R. A. Mead, *J. Exp. Zool.* **255** (1), 72 (1990).
67. T. J. Bartness, B. D. Goldman, and E. L. Bittman, *Am. J. Physiol.* **260** (1, Pt 2), R102 (1991).
68. G. A. Eskes, M. Wilkinson, W. H. Moger, and B. Rusak, *Biol. Reprod.* **30** (5), 1073 (1984).
69. D. L. Maurel, M. M. Ben Saad, G. Roch, and P. Siaud, *J. Pineal Res.* **32** (1), 15 (2002).
70. Э. Б. Арушанян и А. В. Попов, *Успехи физиол. наук* **42** (4), 39 (2011).
71. И. В. Курбагова, Л. В. Топчиева и Н. Н. Немов, *Труды Карельского науч. центра РАН* **5**, 3 (2014).
72. J. P. Debruyne, *J. Genet.* **87** (5), 437 (2008).
73. B. L. Taylor and I. B. Zhulin, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **63** (2), 479 (1999).
74. E. D. Buhr, S. H. Yoo, and J. S. Takahashi, *Science* **330** (6002), 379 (2010).
75. M. Akiyama, S. Takino, Y. Sugano, et al., *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **29** (3), 589 (2015).
76. M. J. Herrero and J. M. Lepesant, *Gen. Comp. Endocrinol.* **208**, 30 (2014).
77. D. Singh, A. K. Trivedi, S. Rani, et al., *FASEB J.* **29** (10), 4248 (2015).
78. L. Kovanen, S. T. Saarikoski, A. Aromaa, et al., *PLoS One* **5** (4), e10007 (2010).
79. G. Lincoln, S. Messenger, H. Andersson and D. Hazlerigg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** (21), 13890 (2002).
80. A. Sumová, M. Sládek, M. Jác, and H. Illnerová, *Brain Res.* **947** (2), 260 (2002).
81. S. Messenger, D. G. Hazlerigg, J. G. Mercer, and P. J. Morgan, *Eur. J. Neurosci.* **12** (8), 2865 (2000).
82. E. Turkowska, P. M. Majewski, S. Rai, and K. Skwarlo-Sonta, *Chronobiol. Int.* **31** (1), 134 (2014).
83. J. Richards, K. Y. Cheng, S. All, et al., *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **305** (12), F1697 (2013).

84. M. K. Bunger, L. D. Wilsbacher, S. M. Moran, et al., *Cell* **103** (7), 1009 (2000).
85. T. J. Stevenson and B. J. Prendergast, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110** (41), 16651 (2013).
86. L. Mendoza-Viveros, C. K. Chiang, J. K. Ong, et al., *Cell Rep.* **19** (3), 505 (2017).
87. J. Nanduri, Y. J. Peng, N. Wang, et al., *J. Physiol.* **596** (15), 3087 (2018).
88. M. R. Alivand, Z. S. Soheili, M. Pornour, et al., *J. Cell Biochem.* **118** (10), 3193 (2017).
89. Q. Yang, X. Wu, J. Sun, et al., *Mol. Neurobiol.* **53** (1), 436 (2016).
90. L. Xiong, F. Wang, X. Huang, et al., *FEBS J.* **279** (23), 4318 (2012).
91. Chavez, L. F. Miranda, P. Pichiule, and J. C. Chavez, *Ann. NY Acad. Sci.* **1147**, 312 (2008).
92. U. Berchner-Pfannschmidt, S. Frede, C. Wotzlaw, and J. Fandrey, *Eur. Respir J.* **32** (1), 210 (2008).
93. A. Carreau, B. El Hafny-Rahbi, A. Matejuk, et al., *J. Cell Mol. Med.* **15** (6), 1239 (2011).
94. S. Zhang, Z. Kuang, and X. Zhang, *Int. J. Environ. Res. Public Health* **12** (6), 5743 (2015).
95. C. Yu, S. L. Yang, X. Fang, et al., *Mol. Med. Rep.* **11** (5), 4002 (2015).
96. M. Egg, L. Köblitz, J. Hirayama, et al., *Chronobiol. Int.* **30** (4), 510 (2013).
97. W. S. Simonides, M. A. Mulcahey, E. M. Redout, et al., *J. Clin. Invest.* **118** (3), 975 (2008).
98. M. Trefna, M. Goris, C. M. Thissen, et al., *J. Comp. Physiol. B* **187**(5–6), 725 (2017).
99. M. Kart Gür, R. Refinetti, and H. Gür, *J. Comp. Physiol. B* **179** (2), 155 (2009).
100. S. M. Zervanos, *Comp. Biochem. Physiol. A. Comp. Physiol.* **50** (2), 365 (1975).
101. W. Arnold, T. Ruf, L. E. Loe, et al., *Sci. Rep.* **8** (1), 14466 (2018).
102. C. Turbill, T. Ruf, T. Mang, and W. Arnold, *J. Exp. Biol.* **214** (Pt 6), 963 (2011).
103. N. M. Baldock, R. M. Sibly, and P. D. Penning, *Animal Behaviour* **36** (1), 35 (1988).
104. K. Eisermann, B. Meier, M. Khaschei, and D. von Holst, *Physiol. Behav.* **54** (5), 973 (1993).
105. B. M. Domingue, P. R. Wilson, D. W. Dellow, and T. N. Barry, *Br. J. Nutr.* **68** (1), 77 (1992).
106. S. Nicol and N. A. Andersen, *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* **136** (4), 917 (2003).
107. I. G. Revsbech and A. Fago, *J. Comp. Physiol. B* **187** (5–6), 847 (2017).
108. L. A. Maginniss and W. K. Milsom, *Respir. Physiol.* **95** (2), 195 (1994).
109. T. Ikeno, C. T. Williams, C. L. Buck, et al., *J. Biol. Rhythms* **32** (3), 246 (2017).
110. C. M. Cassol, D. Martinez, F. A. Boeira Sabino da Silva, et al., *Chest.* **42** (6), 1499 (2012).

## Seasonal Variations in Atmospheric Pressure, Partial Oxygen Density and Geomagnetic Activity as Additional Synchronizers of Circannual Rhythms

N.V. Kuzmenko\* \*\*

\*Almazov National Medical Research Centre, ul. Akkuratova 2, St. Petersburg, 197341 Russia

\*\* Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ul. Lva Tolstogo 6/8, St. Petersburg, 197022 Russia

The seasonal dynamics of atmospheric pressure and geomagnetic activity in regions with different types of climate were analyzed to calculate the seasonal variations in the partial density of oxygen. On the basis of the data obtained, the attempt was undertaken to explain the possible causes and mechanisms of synchronization of circannual rhythms in standard laboratory conditions. In the analysis of our own and literature data, it was concluded that atmospheric pressure and partial oxygen density can be considered as additional synchronizers of circannual rhythms of the body, since they are characterized by clear seasonal dynamics. It has also been shown that there are mechanisms that allow these meteorological factors to be included in the process of synchronizing biological rhythms.

*Keywords: season, atmospheric pressure, partial oxygen density, geomagnetic activity*