

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Огнева Ольга Игоревна

**ЭТОЛОГО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕСИНХРОНОЗА В УСЛОВИЯХ  
ИСКУССТВЕННОГО ОСВЕЩЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА**

14.03.03 - Патологическая физиология

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научные руководители:  
Осиков Михаил Владимирович  
доктор медицинских наук, профессор  
Гизингер Оксана Анатольевна  
доктор биологических наук, доцент

Челябинск - 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b> .....	8
<b>ГЛАВА 1. Современный взгляд на изменения гомеостаза и перспективные методы коррекции десинхроноза (обзор литературы)</b> .....	17
1.1. Десинхроноз: общая характеристика .....	17
1.1.1. Биоритмы и формирование десинхроноза.....	17
1.1.2.Классификация десинхронозов.....	19
1.1.3. Роль искусственного освещения в формировании десинхроноза.....	21
1.2.Изменения гомеостаза при десинхронозе.....	22
1.2.1. Состояние нервной системы при десинхронозе.....	22
1.2.2. Состояние иммунного статуса при десинхронозе.....	25
1.2.3. Изменения функций других органов и систем при десинхронозе.....	27
1.3. Роль мелатонина в регуляции гомеостаза при десинхронозе.....	28
1.3.1. Анализ методов коррекции изменений гомеостаза при десинхронозе.....	28
1.3.2. Мелатонин: общая характеристика.....	30
1.3.3. Эффекты мелатонина в организме.....	33
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования</b> .....	38
2.1. Эксперименты в условиях <i>in vivo</i> .....	38
2.2. Эксперименты в условиях <i>in vitro</i> .....	41
2.3. Методы исследования.....	42
2.3.1. Этологические методы исследования.....	42
2.3.2. Иммунологические методы исследования.....	44
2.3.2.1. Исследование количественного состава лейкоцитов и показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови.....	44

2.3.2.2. Исследование адаптивного иммунитета.....	47
2.3.2.3.Определение концентрации некоторых цитокинов и гормонов в периферической крови.....	49
2.4. Статистические методы исследования.....	49
<b>ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....</b>	<b>51</b>
3.1. Этологический и иммунный статус организма при экспериментальном десинхронозе в условиях искусственного освещения.....	51
3.1.1. Этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	51
3.1.1.1.Этологический статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	51
3.1.1.2. Иммунный статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения .....	58
3.1.1.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	58
3.1.1.2.2. Показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	64
3.1.1.2.3. Концентрация некоторых цитокинов в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	66
3.1.1.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	68
3.1.1.4. Корреляция между показателями этологического и иммунного статуса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	75
3.1.2. Этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	81
3.1.2.1. Этологический статус при десинхронозе в условиях светодиодного освещения .....	81
3.1.2.2. Иммунный статус при десинхронозе в условиях светодиодного	

освещения .....	87
3.1.2.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	87
3.1.2.2.2. Показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	92
3.1.2.2.3. Концентрация некоторых цитокинов в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	93
3.1.2.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	95
3.1.2.4. Корреляция между показателями этологического и иммунного статуса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	102
3.2. Этологический и иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного искусственного освещения.....	109
3.2.1. Этологический и иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.....	109
3.2.1.1. Этологический статус в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.....	109
3.2.1.2. Иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.....	113
3.2.1.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови и в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.....	113
3.2.1.2.2. Оценка функциональной активности нейтрофилов, выделенных из периферической крови доноров, в условиях люминесцентного освещения.....	115
3.2.1.2.3. Адаптивный иммунитет в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.....	116

3.2.1.2.4. Концентрация некоторых цитокинов в крови в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.....	124
3.2.1.3. Концентрация мелатонина и кортизола в крови в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.....	125
3.2.2. Этологический и иммунный статус организма в условиях светодиодного искусственного освещения.....	119
3.2.2.1. Этологический статус в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения.....	119
3.2.2.2. Иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения.....	123
3.2.2.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови и в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения.....	123
3.2.2.2.2. Оценка функциональной активности нейтрофилов, выделенных из периферической крови доноров, в условиях светодиодного освещения.....	125
3.2.2.2.3. Показатели адаптивного иммунитета в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения .....	125
3.2.2.2.4. Концентрация некоторых цитокинов в крови в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения.....	126
3.2.2.3. Концентрация мелатонина и кортизола в крови в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения.....	127
3.3. Влияние мелатонина на этологический и иммунный статус организма при экспериментальном десинхронозе в условиях искусственного освещения.....	129
3.3.1. Влияние мелатонина этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	129
3.3.1.1. Влияние мелатонина на этологический статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	129

3.3.1.2. Влияние мелатонина на иммунный статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	136
3.3.1.2.1. Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	136
3.3.1.2.2. Влияние мелатонина на показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	140
3.3.1.2.3. Влияние мелатонина на концентрацию некоторых цитокинов в крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.....	141
3.3.1.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови на фоне введения экзогенного мелатонина десинхронозе в условиях люминесцентного освещения .....	143
3.3.2. Влияние мелатонина этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	144
3.3.2.1. Влияние мелатонина на этологический статус при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	144
3.3.2.2. Влияние мелатонина на иммунный статус при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	150
3.3.2.2.1. Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	150
3.3.2.2.2. Влияние мелатонина на показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	155
3.3.2.2.3. Влияние мелатонина на концентрацию некоторых цитокинов в крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения.....	157
3.3.2.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови на фоне введения экзогенного мелатонина при десинхронозе в условиях светодиодного освещения .....	158
<b>Заключение.....</b>	<b>161</b>

<b>Выводы.....</b>	<b>188</b>
<b>Список используемых сокращений.....</b>	<b>190</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>191</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

В жизни современного человека присутствует огромное количество ситуаций, способствующих развитию десинхроноза. Наиболее часто десинхроноз развивается в результате рассогласования циркадианных ритмов, возникающего за счет использования искусственных источников света в темное время суток [306, 307, 373, 463]. В настоящее время инициировано использование энергоэффективных люминесцентных и светодиодных источников освещения, свет которых может оказывать воздействие на функции органов и систем, отличное от других искусственных источников освещения [30, 35]. В Российской Федерации, в странах Европы и США доля людей, занятых на разных видах сменной работы (ночной, вахтовой работе) составляет до 20 % от общего числа работающих, в том числе, служащие МВД, медицинские работники, работники торговли и др. [125, 430]. Последствиями десинхроноза могут быть ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, инсульт, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническая бессонница, снижение когнитивной функции, депрессия, бесплодие, инфекционные, аутоиммунные, онкологические заболевания [6, 29, 42, 162, 418]. В 2007 году ночная сменная работа классифицирована Международным агентством по изучению рака как вероятный канцероген для человека [195, 260, 430].

Важными звеньями в механизме изменений гомеостаза при десинхронозе являются, во-первых, дисфункция нервной системы из-за нарушения работы нейромедиаторных систем в ЦНС, нейрогенеза и других процессов, во-вторых, дисфункция иммунной системы в результате нарушения процессов пролиферации, дифференцировки, миграции, кооперации иммунокомпетентных клеток, изменения цитокинового профиля крови [44, 151, 164, 361]. В настоящее время функция иммунной системы рассматривается вкуче с функцией нервной и эндокринной систем в составе нейро-иммунно-эндокринной системы регуляции

гомеостаза, поэтому изменения этологического статуса и иммунного статуса могут потенцировать или ослаблять друг друга, вносить вклад в формирование аллостатической нагрузки при десинхронозе [256, 311]. В литературе представлены немногочисленные и неоднозначные сведения о сравнительном анализе и взаимосвязи показателей этологического статуса и показателей иммунного статуса при десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения. Большинство экспериментальных исследований по изучению десинхроноза проведено на животных с ночной активностью, отличных по цветовосприятию от человека: крысах, мышах, сирийских хомячках, что не позволяет экстраполировать их результаты на организм человека [155, 159, 407]. Наиболее адекватным объектом для изучения свет-ассоциированных изменений гомеостаза является морская свинка [247, 248].

Ключевым звеном в механизме изменений гомеостаза при десинхронозе является снижение продукции мелатонина. Мелатонин регулирует репродукцию, цикл сон-бодрствование, иммунные процессы, пролиферацию клеток, регуляцию кровяного давления, настроение, поведение [190, 206, 224, 266]. Рецепторы для мелатонина, в том числе, обнаружены на нейронах различных отделов ЦНС, иммунокомпетентных клетках, что предполагает его прямые нейротропные и иммунотропные эффекты [280, 349, 414].

### **Цель исследования**

Провести сравнительный анализ изменений этологического статуса, иммунного статуса и их взаимосвязи при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения и применения экзогенного мелатонина.

## Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ изменений этологического статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения.
2. Провести сравнительный анализ изменений иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения.
3. Сопоставить изменения этологического статуса и иммунного статуса с концентрацией мелатонина и кортизола в крови при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения.
4. Исследовать в условиях *in vivo* влияние люминесцентного и светодиодного освещения на показатели этологического и иммунного статуса, в условиях *in vitro* - влияние на функциональную активность нейтрофилов периферической крови.
5. Выявить наличие и характер связи между показателями этологического статуса и показателями иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения.
6. Оценить влияние экзогенного мелатонина на показатели этологического статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения.
7. Оценить влияние экзогенного мелатонина на показатели иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения.

## Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы была спланирована в соответствии с целью и задачами исследования. Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный

контракт № 14.516.11.0091 от 01.07.2013 г) и ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» в рамках программы У.М.Н.И.К. 2013-2015 гг.

Исследование выполнено на кафедре патологической физиологии, на базе научно-образовательного центра (НОЦ) «Проблемы фундаментальной медицины», на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), Научно-исследовательского института Иммунологии (НИИ Иммунологии) Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России) с 2013 по 2015 гг. Экспериментальные исследования выполнены на 526 нелинейных морских свинках массой 300-350 г., доставленных из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ в с. Горный, Чишминского района, республики Башкортостан, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSIN 123, 18 марта 1986 г.), включая приложение А от 15.06.2006, с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010, и крови 60 здоровых доноров-добровольцев. Моделирование десинхроноза осуществляли содержанием морских свинок при круглосуточном (24 часа) искусственном освещении. Опытным группам вводили раствор мелатонина в изотоническом растворе NaCl 0,9%, приготовленный из препарата «Мелаксен» (МНН: мелатонин, «Юнифарм Инк.», США) *ex tempore*. Для достижения цели и решения поставленных задач исследования использованы следующие методы: этологические, иммунологические, статистические, экспериментального моделирования.

## Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений на лабораторных животных, полноте и широте литературно-библиографической справки, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ «Statistica 10.0 for Windows».

Основные положения диссертации представлены на Международной конференции молодых ученых «Экспериментальная и теоретическая биофизика» (Пушино, 2013); 81-ой Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2014); V Международной (XII-ой итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 70-летию ЮГМУ (Челябинск, 2014); XVI международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке: Достижения и перспективы современной российской и мировой науки» Российского университета дружбы народов (Москва, 2014); XXI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии – 2015» (Санкт-Петербург, 2015); VI международной (XIII итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 70-летию Победы (Челябинск, 2015), XVII международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке (Москва, 2015). Предварительная экспертиза диссертационного исследования проведена на расширенном заседании кафедр патологической физиологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, нормальной физиологии, биологической химии, гистологии, эмбриологии и цитологии, НИИ Иммунологии, ЦНИЛ ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, постановка цели и задач проводилось совместно с научными

руководителями – доктором медицинских наук, профессором Осиковым Михаилом Владимировичем; доктором биологических наук, доцентом Гизингер Оксаной Анатольевной. Разработка дизайна исследования, выбор методов и экспериментальных моделей, набор экспериментального материала, научно-информационный поиск, анализ современной отечественной и зарубежной литературы, интерпретация экспериментальных данных, статистическая обработка данных, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на международных и всероссийских конференциях осуществлялись соискателем лично на всех этапах исследования. Этологические, иммунологические исследования выполнены автором лично при участии научных сотрудников НИИ Иммунологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения в динамике 10-30 суток наблюдений у животных появляются признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения долговременной памяти, в периферической крови повышается количество сегментоядерных нейтрофилов, снижается количество лимфоцитов, моноцитов, повышается НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов, угнетается Th1- и Th2-зависимый иммунный ответ, снижается концентрация в крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ .
2. При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения изменения этологического статуса и иммунного статуса прогрессируют по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в крови, изменения этологического статуса ассоциированы с изменениями иммунного статуса.
3. Применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе устраняет признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения,

улучшает способность к обучению, пространственную ориентацию, долговременную память, приводит к полному или частичному восстановлению количественного состава лейкоцитов в крови, НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов, Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в крови, концентрации кортизола в крови, активации поглотительной способности нейтрофилов.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена комплексная оценка изменений этологического статуса и иммунного статуса при десинхронозе у морских свинок как животных, наиболее подходящих для моделирования свет-ассоциированных изменений гомеостаза у человека. По результатам исследования получен патент: «Способ оценки воздействия искусственного света на состояние факторов периферической крови и врожденного иммунитета с использованием модели лабораторных животных». Продемонстрировано, что изменения этологического статуса при экспериментальном десинхронозе включают появление признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения долговременной памяти и способности к обучению, нарушения пространственной ориентации. Изменения иммунного статуса включают повышение количества сегментоядерных нейтрофилов, снижение количества лимфоцитов, моноцитов в периферической крови, повышение НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов, депрессию адаптивного иммунитета, снижение концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови. Впервые представлены особенности этологического статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения: более поздние сроки появления изменений этологического статуса. Показано, что изменения этологического статуса и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения обусловлены снижением концентрации мелатонина и повышением концентрации кортизола в крови. Впервые представлены сведения о взаимосвязях между

изменениями этологического статуса и изменениями иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения: признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения долговременной памяти и способности к обучению, нарушения пространственной ориентации ассоциированы со снижением концентрации в крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ , снижением выраженности Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. Установлено, что люминесцентное освещение в условиях *in vitro* снижает НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов периферической крови. По результатам исследований получены патенты: «Способ оценки воздействия искусственного света на функции нейтрофильных гранулоцитов периферической крови», «Способ оценки воздействия света, генерируемого светодиодными источниками освещения, на функции нейтрофильных гранулоцитов периферической крови». Продемонстрировано, что независимо от источника освещения при экспериментальном десинхронозе мелатонин приводит к полному или частичному восстановлению показателей этологического статуса и иммунного статуса.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе проведенного экспериментального исследования выявлены некоторые особенности изменений, а также роль мелатонина и кортизола в формировании этологического статуса и иммунного статуса при десинхронозе в условиях светодиодного и люминесцентного освещения. Показано, что в механизмах изменений этологического статуса и иммунного статуса имеют значение снижение в периферической крови концентрации мелатонина, концентрации некоторых цитокинов, повышение концентрации кортизола. Результаты работы позволили продемонстрировать присутствие разных по силе, направлению и количеству взаимосвязей между показателями этологического статуса и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения. Показано, что применение

экзогенного мелатонина полностью или частично восстанавливает изменения этологического статуса и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения. Полученные результаты расширяют современные представления о механизме изменения гомеостаза при экспериментальном десинхронозе в условиях искусственного освещения, уточняют особенности протекторного действия мелатонина при десинхронозе, являются предпосылками для применения мелатонина с целью профилактики и терапии изменений этологического статуса, когнитивной функции, настроения, памяти, иммунного статуса у людей, работающих в ночные смены, проживающих в условиях крайнего Севера, совершающих частые, длительные перелеты.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Методы оценки этологического статуса и иммунного статуса у морских свинок внедрены в научную работу НОЦ «Проблемы фундаментальной медицины», НИИ Иммунологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

## Глава 1

### Современный взгляд на изменения гомеостаза и перспективные методы коррекции десинхроноза в условиях светодиодного освещения

#### 1.1. Десинхроноз: общая характеристика

##### 1.1.1. Биоритмы и формирование десинхроноза

На протяжении многовековой эволюции живых организмов ритмическая смена дня и ночи привела к формированию регуляторных механизмов, направленных на контроль гомеостаза.

Под биологическими ритмами (биоритмами) понимают закономерные колебания процессов и физиологических реакций через приблизительно равные промежутки времени [15, 95]. Ритмичность биологических процессов проявляется в функционировании всех систем организма (нервной, эндокринной, репродуктивной, сердечно-сосудистой и др.), причём, временная организация ритмов различных физиологических процессов, в том числе и защитных, скоординирована таким образом, чтобы при патологическом воздействии вся сложная архитектура циркадианной системы организма нарушалась в наименьшей степени [84, 427].

С одной стороны, биоритмы имеют эндогенную природу и их регуляция генетически детерминирована, с другой стороны, их осуществление связано с факторами внешней среды: изменением освещенности, температуры, магнитного поля, интенсивности космических излучений, морских приливов и отливов, сезонных и солнечно-лунных влияний [79, 134, 229, 234].

В конце 60-х гг. XX столетия было введено понятие циркадианного ритма [233]. Циркадианный ритм относится к среднечастотным ритмам с периодом от 20 до 28 часов и является видоизменением суточного ритма с 71 [61, 157, 246]. Циркадианные ритмы принадлежат к ритмам, напрямую связанным с циклической сменой освещенности при вращении Земли вокруг своей оси [165,

406]. На сегодняшний день известно три ключевых компонента, обеспечивающих сбалансированную работу циркадианных ритмов: афферентный путь, определяющий циркадианный ритм в соответствии с астрофизическим днем, эндогенные «часы», генерирующие циркадианный ритм, эфферентный путь, распределяющий сигналы от центрального генератора по периферическим органам. Нарушения каждого из трёх компонентов формирует десинхроноз [278].

Главным внешним синхронизатором циркадианной системы млекопитающих считается фазовое соотношение периодов света и темноты, т.е. фотопериодизм [220, 241, 408, 393]. Ежедневная смена света и темноты подстраивает эндогенные циркадианные часы в гипоталамусе к астрономической длительности суток длительностью в 24 часа [49]. Информация о световой длине дня воспринимается меланопсинсодержащими клетками сетчатки глаза, которые являются афферентным звеном. От этих клеток информация по ретиногипоталамическому тракту попадает в супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса.

«Эндогенными часами», являющимися основным водителем биологических ритмов являются СХЯ гипоталамуса [275, 286, 339]. Считается, что СХЯ участвуют в контроле циркадных ритмов на молекулярно-клеточном, органном и организменном уровнях [263]. Информация с СХЯ через функциональные связи передается к эпифизу, где реализуется его главная функция как эндокринного образования, состоящая в выработке гормона мелатонина [126, 179, 360].

Эфферентное звено обеспечивается секрецией мелатонина, оказывающего синхронизирующее влияние на работу периферических органов. Мелатонин - это гормон, в том числе, ответственный за смену цикла сон-бодрствование [234, 419]. Выработка мелатонина эпифизом находится под первичным контролем светового режима: на свету его продукция угнетается, в темный период суток - возрастает. Информация об усилении яркости света через оптический нерв и СХЯ поступает к шишковидной железе, что приводит к подавлению производства мелатонина. При малой яркости света или его полном отсутствии производство гормона возобновляется [203].

Неблагоприятные для организма экологические факторы влияют на взаимодействие циркадных биоритмов, приводя к рассогласованию их функционирования - десинхронозу. Десинхроноз рассматривается как процесс рассогласования во времени физиологических процессов как между собой, так и с внешними физическими и социальными датчиками времени [1, 45, 68, 89]. Доказано, что десинхроноз является основой для развития патологических изменений в организме.

Было обосновано представление о десинхронозе как типовом патологическом процессе, который, скорее всего, составляет временную структуру стресса и является обязательным компонентом общего адаптационного синдрома [4, 92, 93, 432]. Десинхроноз может являться триггером инфекционных заболеваний, кардиоваскулярной патологии, неопластических процессов [5, 32, 42, 60, 79, 216].

### **1.1.2. Классификация десинхронозов**

В хронобиологии выделяется два вида циркадианного десинхроноза: внутренний и внешний. Десинхроноз внутренний описывается как нарушение согласованности между обычно стабильными биологическими ритмами физиологических показателей между собой, десинхроноз внешний - нарушения взаимосвязи биологических ритмов с внешним датчиком времени (как правило при явлении фотопериодизма) [4, 26, 32].

По способности организма адаптироваться к действию «возмущающего» фактора выделяют физиологический и патологический десинхронозы [81]. Физиологический десинхроноз является случаем успешной адаптации организма. Патологический десинхроноз возникает при нарушении реакций адаптации [83, 263].

Существует классификация десинхроноза по причинному фактору, среди которых выделяют: старение, трансмеридианные перемещения изменение фотопериода [1, 26, 42].

Процессы старения способствуют изменению или возможному нарушению циркадианных ритмов, что приводит к развитию возрастного десинхроноза [1, 25, 114, 130, 383]. Старение рассматривается как многомерный физиологический процесс, при котором отмечается нарушение сна, снижение когнитивных функций, температуры тела [251, 287, 448]. Высказаны предположения о том, что в основе нарушений циркадианных ритмов у пожилых людей лежит нейрональная дегенерация в СХЯ гипоталамуса - главного осцилятора биологических ритмов [436, 462]. Есть мнение о том, что возрастные нарушения циркадианной организации для ряда показателей у здоровых лиц являются следствием сбоя в механизмах передачи циркадианного сигнала от центрального осциллятора к органам и тканям [1, 319].

По мнению многих авторов, такие технические решения как объединение часовых поясов, перевод часов на «летнее» и «зимнее» время, быстрое перемещение через несколько часовых поясов, приводят к нарушению правильной синхронизированной работы биологических ритмов организма и возникновению «десинхроноза перемещения» [85, 300]. Одной из лидирующих причин «десинхроноза перемещения» выступает активное перемещение на дальние расстояния при авиаперелетах, сопровождаемое развитием синдрома смены часовых поясов (Jet-lag) [392, 468]. По мнению некоторых исследователей, синдром Jet-lag затрагивает до 90% авиапассажиров, пересекающих три и более часовых поясов [268, 317]. Основным следствием этого синдрома является нарушение сна, снижение работоспособности, внимания, нарушение когнитивных функций, изменения в настроении и скорости реакций [288, 449]. Быстрая смена часовых поясов может усугубить уже имеющиеся аффективные расстройства, привести к психическим заболеваниям и длительной депрессии [423]. Возможные изменения со стороны гомеостаза при авиаперелетах связывают с нарушением регуляции секреции мелатонина [110, 422].

В последнее время особое внимание уделяется десинхронозам, возникающим из-за нарушения фотопериода, т.е. правильной смены цикла свет–

темнота, за счет использования искусственных источников освещения [1, 5, 7, 60, 121, 381].

### **1.1.3. Роль искусственного освещения в формировании десинхроноза**

Жизнь современного человека требует кроме естественного освещения применения дополнительных источников освещения, нерациональное использование которых создает предпосылки для нарушения согласованной работы циркадианной системы. К естественному освещению организм приспособлен филогенетически, но современный образ жизни способствует тому, что более двух третей времени суток человек проводит в помещениях с уровнем естественного освещения 1-3% от наружного [28]. В Европе и в США около 15-20% сотрудников занимаются сменной работой, в том числе в ночное время с применением искусственного освещения [131]. Исследования ученых Института неврологии университета им. Томаса Джефферсона (США) показали, что свет от искусственных источников освещения, попадающий на сетчатку глаза человека в течение длительного времени, вызывает ряд негативных биологических и поведенческих эффектов: нарушение секреции мелатонина и кортизола, изменения циркадианных ритмов [14, 176, 314].

В настоящее время имеется широкий выбор источников искусственного освещения как для закрытых помещений, так и для уличного интерьера на основе светодиодных, галогеновых, люминесцентных, плазменных носителей.

Светодиоды занимают лидирующие позиции на рынке светотехнической продукции, что связано с их техническими преимуществами: низкими эксплуатационными затратами, длительным сроком службы, электробезопасностью, механической прочностью, отсутствием ультрафиолетового и инфракрасного излучений [30, 70, 99]. Значимым недостатком светодиодов является повышенная точечная яркость, способная провоцировать «эффекты ослепления» [48]. К тому же, современные светодиодные носители генерируют свет, «богатый» синим спектром с длинами

волн от 460 до 480 нм, что оказывает неблагоприятное воздействие в ночное время, вызывая максимальное ингибирование синтеза мелатонина [139, 204, 380]. В исследованиях *in vitro* отмечено, что свет коротких длин волн может проникать в клетки и их органеллы, вызывая генерацию активных форм кислорода (АФК) в митохондриях пигментного эпителия сетчатки и даже апоптоз, что может вызвать токсические эффекты в сетчатке [156, 327]

Люминесцентные лампы (ЛЛ) также являются наиболее массовыми источниками освещения в осветительных установках промышленных и общественных зданий. На долю осветительных установок с линейными ЛЛ приходится более 80% вырабатываемой световой энергии, что связано с рядом их достоинств: высокой световой отдачей, длительным сроком службы по сравнению с лампами накаливания, малой себестоимостью, простотой конструкции, высоким качеством цветопередачи, низкой яркостью и температурой поверхности лампы [70]. Недостатками ЛЛ является содержание ртути в их конструкции, сложность сопутствующих пускорегулирующих устройств, отсутствие однородности светового потока - пульсации, влияющего на процессы восприятия окружающего мира [139, 452].

Увеличение распространенности воздействия искусственного света в ночное время имеет существенные социальные, экологические, поведенческие, медицинские последствия [329]. Рассогласование работы циркадианных ритмов, связанное с неконтролируемым потреблением света в ночное время суток, приводит к снижению работоспособности человека, приобретая особую важность при выполнении различных видов деятельности [124, 323, 362, 400].

## **1.2. Изменения гомеостаза при десинхронозе**

### **1.2.1. Состояние нервной системы при десинхронозе**

Согласованность в работе нервной системы обеспечивает поддержание гомеостаза в организме и адекватный ответ на влияние внешних воздействий

[262]. Правильное функционирование эндогенных циркадианных часов позволяет организму своевременно реагировать на ежедневные изменения окружающей среды [117]. Рядом исследователей было доказано, что физиологические и поведенческие особенности находятся под контролем циркадианных ритмов, деятельность которых нарушена при десинхронозах [105, 173]. По мнению Э.Б. Арушаняна, важным моментом для обеспечения когнитивных процессов является формирование при участии СХЯ особого рода функциональных хронобиологических блоков с рядом мозговых структур. На примере отношений СХЯ с полосатым телом им было показано значение таких блоков для адекватной временной организации как психической, так и двигательной активности [8]. Сходные функциональные блоки, вероятно, формируются у пейсмекера за счет прямых и опосредованных связей с гиппокампом, области мозга, связанной с хранением длительной пространственной памяти и контролирующей циркадную динамику познавательных процессов [9, 10]. Стриатные механизмы ответственны в основном за ритмстабилизирующие, синхронизационные процессы в мозге, а гиппокампальные, наоборот, за дестабилизацию биоритмов. Смещение в одну какую-либо сторону естественного равновесия этих разнонаправленных влияний неизбежно влечет за собой дизритмию в форме гиперсинхронных или, напротив, десинхронизированных явлений, в любом случае способных вызывать когнитивные нарушения [11].

При десинхронозах ключевыми патогенетическими составляющими со стороны нервной системы могут выступать биоритмы ЦНС, связанные с циклом свет–темнота, поэтому колебания внешней освещенности или изменение свето- и цветовоспринимающей функции глаз способны существенно отразиться на флюктуациях психических процессов во времени, проявляющихся негативными эмоциями, активацией функции правого полушария мозга, снижением интенсивности внимания и рабочей памяти [7, 42, 85, 86, 128].

Считается, что когнитивная деятельность в определенной степени зависит от интенсивности сенсорной информации, поступающей в головной мозг через зрительный аппарат. Исходя из этого, удлинение светового периода через

изменение работы СХЯ гипоталамуса и их эндокринного посредника - эпифиза могут приводить к дизритмии поведенческих, психоэмоциональных и познавательных процессов. Отмечено, что нарушения циркадианных ритмов, связанные с дисфункцией нейронов в СХЯ гипоталамуса, приводят к нарушениям в работе симпатической нервной системы и напрямую коррелируют с изменением поведения, приводящим к развитию депрессии [121, 295].

Показано наличие связи между хронотипом человека, определяющим период ежедневного повышения активности, и параметрами сна. Отмечено, что люди с хронотипом вечерней активности имеют пониженное качество сна и более подвержены нарушениям поведения с развитием депрессии [304, 446]. У подростков в современных условиях жизни работа циркадианных ритмов смещается в сторону ночного хронотипа, что может привести к негативным последствиям для здоровья, нарушениям когнитивной функции, плохой успеваемости [166, 439]. Рядом авторов отмечается, что десинхроноз способствует ухудшению обучения, нарушению формирования воспоминаний, усилению эмоциональности, повышению тревожного компонента поведения [41, 45, 265, 283, 445]. Показано, что десинхронизация циркадианных ритмов приводит к нарушению длительного хранения полученной информации, но не ее первоначальному приобретению, что позволяет предположить ухудшение закрепления ранее полученной информации в гиппокампе [170, 182].

Смещение времени наступления сна в рабочие дни играет важную роль в качестве стрессового фактора, приводит к ухудшению психологического состояния и также может быть фактором развития десинхроноза [180, 347]. Работа в ночное время требует от специалистов координированной мышечной деятельности, внимания, адекватной поведенческой активности, которые могут быть нарушены в связи с работой в условиях круглосуточного искусственного освещения [326]. Отмечают, что у пилотов, совершающих перелеты через несколько часовых поясов, отмечается снижение рабочей памяти [162]. Рядом исследователей показано, что у врачей отделения неотложной помощи после ночных дежурств в условиях воздействия круглосуточного освещения

наблюдается дефицит кратковременной памяти и разные нарушения сна [300]. Показано, что у ночных операторов наблюдается падение скорости глазодвигательных реакций, что приводит к снижению точности восприятия объектов на экране монитора [18]. Представлены данные, свидетельствующие о том, что ограничение сна может постепенно изменить сигнализацию нейронов мозга и нейроэндокринные взаимодействия за счет снижения чувствительности серотониновых рецепторов и привести к изменению регулирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [314, 334]. Отмечается, что у пациентов с депрессией нарушается ритм секреции кортизола со смещением фазы ритма на более ранние сроки. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии кортизола на состояние рабочей памяти, что может быть связано с тем, что эффекты кортизола зависят от его концентрации в крови и длительности воздействия на клетки-мишени [111, 193, 242, 299, 403].

Известно, что резкое снижение продукции эпифизарного гормона мелатонина при десинхронозах приводит к гиперактивации гиппокампа [6]. Изменения показателей секреции мелатонина установлены при сезонных аффективных расстройствах, панических расстройствах, биполярных расстройствах, обсессивно-компульсивном расстройстве, униполярной депрессии, нервной булимии, анорексии, шизофрении [9, 11, 65, 81].

### **1.2.2. Состояние иммунного статуса при десинхронозе**

Изменение ритма чередования света и темноты оказывает синхронизирующее действие и на иммунную систему, изменяя суточный ритм клеточного состава лимфоидных органов и крови [78]. На сегодняшний день доказана причинно-следственная связь между сдвигом биохронологической ситуации в сторону десинхроноза и нарушением взаимосвязанного функционирования факторов врождённого и адаптивного иммунитета [22, 411]. Отмечено наличие взаимосвязи между нарушениями светового режима через рассогласование деятельности эндокринных желез и расстройствами регуляции

лимфоидной системы с развитием нарушений лимфоциркуляции, лимфодренажа, иммунных дисфункций, дисбаланса клеточного состава лимфатического региона печени [23, 71].

Cannon С.Р. с соавторами одними из первых констатировали депрессию факторов врождённого иммунитета при десинхронозах, что увеличивало риск развития инфекционной патологии [144] Everson С.А. доказано, что у лабораторных животных, лишенных сна, самопроизвольно происходит системная бактериемия [197]. Продемонстрировано, что даже незначительное нарушение сна приводит к снижению степени выраженности иммунного ответа и продукции цитокинов Т-клетками [259]. Рядом авторов было показано, что инверсия цикла сон/бодрствование способствует снижению количества циркулирующих лимфоцитов, NK-клеток в организме, способствуя повышению концентрации воспалительных медиаторов: ИЛ-6, С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$  [245, 315, 447]. Обнаружено, что при инверсии светового режима изменяется суточный ритм соотношения лимфоцитов в разных фазах клеточного цикла в тимусе и селезенке [20, 23]. При нарушении ритма чередования света и темноты в клетках и органах иммунной системы развивается «внутренний» десинхроноз, иммунологическими особенностями которого является нарушение баланса взаимодействия Т-лимфоцитов, в частности Th1- и Th2 иммунного ответа, направленное в сторону усиления реакций Th1-типа, что отражается на способности иммунной системы реагировать на антигенный стимул и участвовать в процессах презентации и элиминации патогенов [71, 79]. Недавние исследования показали, что макрофаги, обладают циркадными колебаниями в экспрессии генов, ответственных за процессинг и презентацию антигена и секрецию цитокинов [49, 269]. В основе иммунных нарушений, возникающих при десинхронозе, может быть рассогласование суточных биоритмов, следствием чего будет снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, изменение продукции цитокинов макрофагами, нарушение созревания и дифференцировки дендритных клеток [20, 200]. Высказано предположение об индукции воспалительных процессов нарушениями циркадных ритмов [149, 217, 245, 315].

### 1.2.3. Изменения функций других органов и систем при десинхронозе

При десинхронозе наблюдаются изменения, затрагивающие различные звенья основных регуляторных систем организма [21].

На модели *in vivo* показано, что при воздействии круглосуточного искусственного освещения изменяются циркадные ритмы физиологических функций печени и толстой кишки, что связано с подавлением сигнализации от СХЯ и нарушением экспрессии часовых генов [365]. При нарушении ритмичности СХЯ под действием круглосуточного освещения, сбалансированный прием пищи влияет на молекулярные часовые механизмы СХЯ, способствуя воспроизведению изменённых циркадных ритмов [333]. С.С. Перцовым в эксперименте на лабораторных животных показано, что десинхроноз вызывал формирование язв желудка у активных крыс в тесте «открытое поле» [55].

На сегодняшний день активно обсуждается роль циркадианных ритмов в регуляции чувствительности к инсулину [273]. Показано, что у животных с нарушениями клеточной ритмичности развивается ожирение и метаболический синдром, что является доказательством наличия взаимосвязи между циркадными часами и метаболическим гомеостатом на уровне генетической регуляции [209, 431]. Отмечено, что сменный график среди мужчин и женщин с работой в ночное время, независимо от наличия или отсутствия недосыпания, является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома [212, 274, 290, 313, 345, 433]. Bhatti P. с соавторами показано, что в результате сменной работы развитие негативных последствий для здоровья может быть опосредовано гипометилированием ДНК в разнообразных генах, в том числе, связанных с циркадными ритмами [122]. Отмечено, что при сменной работе происходит смещение ритмов гемодинамических параметров [62]. Десинхронозы имеют важное значение в патогенезе цереброваскулярных расстройств, нарушениях эндогенной регуляции сердечного ритма, возникновении инсультов [42, 213, 288]. При десинхронозах регистрируется повышение показателей систолического и диастолического давления и частоты сердечных сокращений у машинистов [29,

32]. Нарушения циркадных и сезонных биоритмов, сопровождаемые снижением продукции мелатонина, ускоряют старение организма, сокращают продолжительность жизни и приводят к развитию различных патологических процессов, включая метаболический синдром, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, новообразования, ведет к развитию хронической усталости, головной боли, потери внимания, ухудшению умственной деятельности [5, 49, 81, 84]. Таким образом, на сегодняшний день одним из доказанных последствий десинхроноза является нарушение структуры биологических ритмов различных физиологических систем, следствием чего может стать дискоординация всех внутрисистемных и межсистемных механизмов регуляции функций целостного организма [205]. Последствиями десинхроноза могут стать либо снижение адаптационного потенциала макроорганизма, либо переход организма из состояния дезорганизации в состояние организации, т.е. формирование процессов адаптации [353].

### **1.3. Роль мелатонина в регуляции гомеостаза при десинхронозе**

#### **1.3.1. Анализ методов коррекции изменений гомеостаза при десинхронозе**

На сегодняшний день представлено незначительное количество информации, раскрывающей хронобиологические механизмы светового десинхроноза и представляющей доказательную базу методов его коррекции [18, 33, 158, 330]. Для коррекции нарушений циркадианных ритмов выделяют медикаментозные и немедикаментозные методы.

Среди немедикаментозных методов выделяют фитокоррекцию нарушений биоритмов с использованием различных растительных адаптогенов, фиторефлексокоррекцию с приемами точечного массажа в сочетании с фитомазями и растительными адаптогенами, биоуправляемую хрономагнитолазерокоррекцию [83].

В терапии десинхронозов успешно применяется световая терапия - метод, при котором в качестве лечебного фактора используется ежедневная экспозиция яркого искусственного света в определенное время суток. Внедрение метода связано с раскрытием возможных механизмов действия светотерапии, заключающихся в способности данного вида терапии влиять на фазы биоритмов и ресинхронизировать их нарушение при депрессии и сезонных аффективных расстройствах [255, 459]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что применение светотерапии в лечении десинхронозов способствует снижению тяжести депрессивной симптоматики при сезонных аффективных расстройствах и при несезонной депрессии [219]. Предполагают, что эффективность световой терапии обусловлена подавлением дневной секреции мелатонина в результате долговременных фазовых сдвигов и восстановлением соответствующей связи с внешней средой [63, 67, 135, 399].

Своеобразным «антиподом» терапии светом высокой интенсивности является «темновая терапия» десинхронозов, которая оказывает седативный эффект, схожий с действием нейролептиков, и нормализует работу нарушенных циркадианных ритмов [129, 440]. Исследования Barbini с соавторами подтверждают высокую эффективность «темновой терапии» в случае гипомании и обосновывают снижение доз антиманиакальных лекарств при темновых методах терапии [116]. Приведена доказательная база эффективности физических упражнений как способов коррекции неблагоприятных биохронологических ситуаций [33, 391].

Особое внимание на сегодняшний день уделяется использованию лекарственных препаратов - хронобиотиков [267]. Медикаментозная коррекция десинхронозов базируется на нескольких основных принципах: во-первых, хроностандартизованный, при котором время назначения, дозировка и кратность применения хронобиотика фиксированы для всех индивидов и не зависят от индивидуальных особенностей ритма, подлежащего коррекции и, во-вторых, хроноселективный, при котором время назначения, дозировка и кратность применения хронобиотика подбираются индивидуально и зависят от

особенностей параметров ритма конкретного индивидуума, подлежащего коррекции [42, 63, 69].

Методы фармакологической коррекции, направленные на восстановление нормального циркадианного ритма, приводят к значительному улучшению неврологических и психических функций, улучшению настроения, когнитивной функции и восстановлению активности в течение дня [8, 12, 208, 343]. Отмечено, что препараты лития, применяемые для стабилизации настроения, приводят к задержке фазы сна и увеличению циркадианного периода, действуя на систему киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$ , являющейся регулятором эндогенных циркадианных часов [257].

Учитывая особенности развития десинхронозов, ряд авторов высказывает предположения о возможности использования препаратов экзогенного мелатонина, различного по химической структуре и степени аффинитета к MT1 и MT2 рецепторам, для коррекции неблагоприятных биохронологических ситуаций [293, 390]. Использование в терапии десинхронозов агонистов мелатонина приводит к раннему циркадианному изменению концентрации мелатонина, температуры тела, урежению сердечного ритма, снижению уровня тревожности [13, 282]. Не последнее место в хронотерапии занимает применение экзогенного мелатонина - аналога натурального гормона мелатонина в составе нескольких препаратов.

Недостаточная изученность физиологических и биохимических механизмов циркадианного контроля биологических ритмов в организме является одной из причин низкой эффективности и несвоевременной коррекции патологических состояний, развивающихся в организме при десинхронозах.

### **1.3.2. Мелатонин: общая характеристика**

В литературе накоплены многочисленные, но недостаточно систематизированные данные о физико-химических свойствах и биологических эффектах мелатонина [140].

Мелатонин (N-ацетил-5-метоксипирамин) стал известен более 50 лет, когда Лернер и др. выделили его из шишковидной железы крупного рогатого скота, обнаружив при этом, что выделенное вещество вызвало осветление кожи лягушки [291]. Позднее мелатонин был обнаружен в растениях, водорослях, бактериях, беспозвоночных и позвоночных животных [238, 258, 424]. У животных основным местом выработки мелатонина является эпифиз [133, 379]. Накопились доказательства того, что существует экстрапинеальный путь синтеза мелатонина в различных органах, включая мозг, пигментный эпителий сетчатки, клетки желудочно-кишечного тракта, червеобразного отростка, костного мозга, кожи, эндометрия, плаценты, лимфоциты, тромбоциты, эндотелий, где мелатонин оказывает аутокринное или паракринное действие [133, 237, 349, 415].

Регулятором продукции мелатонина в эпифизе является смена дня и ночи (света и темноты). Эндогенный ритм, управляющий синтезом и секрецией мелатонина, подстраивается к ежедневной длительности темной фазы суток у различных видов млекопитающих вне зависимости от того, ведут ли они дневной или ночной образ жизни [5].

Синтез мелатонина является многоэтапным процессом, который начинается с гидроксирования L-триптофана в 5-гидрокситриптофан, который преобразуется в серотонин и затем в мелатонин [295, 312, 383, 401, 431]. Регуляция синтеза мелатонина осуществляется выделяющимся в ночное время норадреналином, оказывающим стимулирующий эффект на эпифизарные адренорецепторы, что приводит к усилению секреции мелатонина [358, 361, 442, 461].

Деградация мелатонина в организме проходит по 3 основным путям: классическому, альтернативному и пути с образованием кинуреновой кислоты [188, 199, 211, 222, 357, 399, 417].

Мелатонин обладает высоким сродством к двум типам мелатониновых рецепторов MT1 и MT2, ранее известные как Mel1a и Mel1b [191]. MT1 рецепторы экспрессируются на клетках головного мозга, периферических кровеносных сосудах, аорты и сердца, иммунной системы, яичек, яичников, кожи,

печени, почек, надпочечников, плаценты, молочной железы, поджелудочной железы, сетчатки и селезенки [190, 207, 417]. В головном мозге данный рецептор обнаружен преимущественно в гипоталамусе, мозжечке, гиппокампе, черной субстанции и вентральной области покрышки [253, 349, 412, 428]. Присутствие MT2 рецепторов обнаружено на клетках головного мозга (гипоталамус, супрахиазматическое ядро), сетчатки, гипофиза, сосудов, яичек, почек, желудочно-кишечного тракта, молочной железы, жировой ткани, кожи и иммунокомпетентных клетках [190, 382, 384, 416].

MT 1, MT 2 принадлежат к трансмембранным рецепторам, сопряженным с G-белком, имеют разную молекулярную структуру, фармакологические характеристики и хромосомную локализацию [190, 382]. Активация G-белка обеспечивает внутриклеточную передачу сигнала через вторичные посредники, включая аденилатциклазу, фосфолипазы C и A2, гуанилатциклазу, K- и Ca-каналы, что приводит к усилению метаболических процессов клетки [331, 349, 350, 381].

Наличие амфифильных свойств позволяет молекуле мелатонина свободно проходить через клеточную мембрану, минуя систему мембранных рецепторов воздействовать на внутриклеточные процессы путем взаимодействия с ядерной группой рецепторов ROR / RZR (retinoid orphan receptors/retinoid Z receptors) [66]. По мнению ряда авторов, связывание мелатонина осуществляется со следующими подтипами рецепторов: RZR $\alpha$ , ROR $\alpha$ , ROR $\alpha$ 2 и RZR $\beta$  [120, 148, 252]. Группы ядерных рецепторов распределены в соответствии с их подтипами: RZR $\beta$  находят в нервной ткани, RZR $\alpha$  в жировой ткани, коже, хрящевой ткани, печени [66]. Вопрос взаимодействия мелатонина непосредственно с ядерными рецепторами является источником многочисленных дискуссий. Рядом авторов высказано предположение, что мелатонин взаимодействует с ядерными рецепторами напрямую, что было подтверждено в ряде исследований [120, 451]. Однако другими исследователями поставлена под сомнение способность мелатонина связываться с рецептором ядерного ROR $\alpha$  и непосредственно активировать его.

Эта часть исследователей полагает, что мелатонин косвенно регулирует ядерные рецепторы с помощью мембранного рецептора МТ1 [175, 368].

### **1.3.3. Эффекты мелатонина в организме**

Необычайно широкое распространение рецепторов к мелатонину позволяет ему оказывать свои плеiotропные эффекты в организме [221, 351, 424]. У позвоночных роль мелатонина многочисленна и включают в себя: регулирование циркадного ритма и действие в качестве нейромодулятора, гормона, цитокина и модификатора биологической реакции, онкостатического агента и молекулы, направленной против старения [289, 302, 347, 349].

На сегодняшний день доказана роль мелатонина в таких явлениях как внутрисуточная и сезонная ритмика [190, 191]. Важным эффектом является хронобиологическое действие мелатонина, заключающееся в его способности регулировать циркадианные часы в СХЯ через мелатониновые рецепторы, уменьшая возбудимость нейронов СХЯ. [236, 425, 441]. В дополнение к обратной связи с СХЯ, мелатонин способен модулировать экспрессию генов циркадных осцилляторов в периферических органах [237]. Что касается его влияния на циркадианную периодичность, оно может проявляться в соответствующих клетках-мишенях ночным стимулированием или снижением регуляции экспрессии генов, выделением гуморальных факторов и активацией других физиологических функций [236, 239].

Доказанным биологическим эффектом мелатонина является антиоксидантный [279]. Мелатонин способен напрямую взаимодействовать с активными формами кислорода (АФК) и метаболитами азота, активировать антиоксидантные ферменты, подавлять индуцируемые и нейронные NO-синтазы [296, 378, 429]. Антиоксидантное действие, требующее повышенных концентраций мелатонина, обеспечивается за счет его экстрапинеального синтеза и накопления в тканях, клетках и в органеллах, в частности в митохондриях [316, 351, 374, 377]. Обоснование антиоксидантного механизма мелатонина основано

на ряде фактов. Во-первых, мелатонин, являясь по химической природе индоламином обладает выраженной способностью связывать свободные гидроксильные радикалы, образующиеся при перекисном окислении липидов, супероксид-анион, перекисные радикалы, синглетный кислород, оксид азота, пероксинитрита анион [434, 435, 460]. Во-вторых, мелатонин активирует глутатионпероксидазу - фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения [61, 168, 386]. Результатом антиоксидантного действия мелатонина является защита нуклеиновых кислот, протеинов и липидов [16, 375, 378]. Мелатонин снижает активацию микროглии и образования пероксинитрита и поддерживает поток электронов в митохондриях, тем самым снижая утечку электронов, и, таким образом, снижает образование радикалов, что способствует предотвращению окислительного апоптоза [210, 239]. Не только мелатонин, но и некоторые из его метаболитов могут нейтрализовать свободные радикалы и их производные [235, 376].

Отмечено, что мелатонин способен оказывать антигипертензивное действие, приводя к снижению систолического артериального давления за счет снижения уровня катехоламинов, прямого модулирующего воздействия на нейроны сосудодвигательного центра [137, 138, 224, 354, 402, 409, 455]. Установлено, что мелатонин способен вызывать вазоконстрикцию и вазодилатацию, действуя через специфичные к нему рецепторы [218, 253, 308]. Отмечено, что мелатонин снижает частоту сердечных сокращений у пациентов с постуральной тахикардией [223].

Существуют доказательства того, что циркадный ритм мелатонина влияет на секрецию инсулина и эндокринную функцию поджелудочной железы [285, 359]. Отмечено, что мелатонин снижает уровень инсулина, оказывая подавляющее влияние на активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, и способствует повышению выработки глюкагона, за счет стимулирующего действия на  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы [270, 358, 370, 453]. Показано, что у больных сахарным диабетом мелатонин обеспечивает защиту  $\beta$ -клеток на уровне клеточных мембран, ядра, митохондрий [107, 181, 330].

Мелатонин через активацию специфических рецепторов способен стимулировать секрецию бикарбоната за счет повышения высвобождения кальция в энтерохромаффинных клетках слизистой желудка, увеличивать секрецию амилазы и холецистокинина клетками поджелудочной железы [250, 413]. Мелатонин предотвращает образование острых стрессовых язв желудка и кишечника и ускоряет заживление хронических язв за счет увеличения активности NO-синтазы, циклооксигеназы, приводящих к улучшению микроциркуляции слизистой оболочки [132, 152, 277].

Ограничивающее действие мелатонина на рост раковых опухолей реализуется за счет прямых и опосредованных механизмов. Отмечено прямое действие мелатонина как онкостатического агента через активацию апоптоза опухолевых клеток [186, 201, 207, 397]. Показано, что применение мелатонина совместно с ретиноевой кислотой при раке молочной железы, приводило к прекращению роста и уменьшению количества раковых клеток за счет активации их апоптоза [188, 303]. Различные исследования показали, что мелатонин способствует снижению прогрессирования опухолевого роста за счет ингибирования / блокирования клеточного цикла раковых клеток [136, 305, 363, 396]. Важным механизмом посредничества мелатонина на ингибирующее действие роста опухоли является подавление рецептора эпидермального фактора роста и активности митоген-активируемой протеинкиназы [123, 298]. Другие возможные механизмы касаются способности мелатонина уменьшать ангиогенез и ограничивать пролиферацию эндотелиальных клеток путем ингибирования сосудистого эндотелиального фактора [103, 271, 249, 352].

Опосредованные механизмы действия мелатонина на канцерогенез связаны с его антиоксидантными эффектами [211, 261, 266, 444]. Мелатонин, обладая антиоксидантными эффектами, способствует снижению выраженности окислительного стресса, связанного с химиотерапией и лучевой терапией при онкологических заболеваниях [318, 394]. Представлено большое количество доказательств, демонстрирующих иммуномодулирующий потенциал мелатонина как в условиях *in vitro*, так и - *in vivo* [148, 174, 198]. Некоторые исследования

показали, что мелатонин способствует увеличению массы иммунных органов в условиях ослабления работы иммунной системы [231, 367]. С другой стороны, мелатонин оказывает антипролиферативное действие на активированные лимфоциты [145]. Мелатонин модулирует основные клеточные компоненты врожденной иммунной реакции, способствуя повышению количества НК-клеток и моноцитов в костном мозге [172]. Введение мелатонина способствует усилению деятельности НК-клеток селезенки и лимфатических узлов [112]. Мелатонин способен повышать поглотительную способность фагоцитов [385, 438].

Espino J. C. с соавторами установлена способность мелатонина к самостоятельной регуляции иммунных реакций, доказано его влияние на пролиферативный ответ Т-лимфоцитов и их поликлональную стимуляцию, способность усиливать активность субпопуляции Th1 и ингибировать апоптоз [198, 422]. Мелатонин снижает возраст-индуцированную иммуносупрессию путем увеличения уровней IgG и IgM в крови [102]. В исследованиях Mazzoccoli G. с соавторами показано участие эндогенного мелатонина в контроле циркадной ритмичности изменения субпопуляционного состава лейкоцитов и сывороточных уровней про- и противовоспалительных цитокинов [309].

Представлена доказательная база, свидетельствующая о способности мелатонина стимулировать выработку ряда цитокинов, интерферонов [148, 215]. Мелатонин ингибирует ЛПС-стимулированную выработку ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [163, 244, 256]. Глебездиной Н. С. с соавторами установлена способность мелатонина в физиологических концентрациях индуцировать синтез Т-лимфоцитами ИЛ-17 [24].

Кроме того, под действием данного индоламина снижается секреция тропных гормонов передней доли гипофиза - кортикотропина, тиротропина, соматотропина [127]. Мелатонин участвует в реакциях, обеспечивающих адаптацию к стрессовым нагрузкам, угнетая выброс адренокортикотропного гормона, уменьшая концентрацию кортизола, что обеспечивает седативный, умеренный снотворный эффекты, снижает чувство тревожности [52]. Также было установлено, что мелатонин ингибирует действие эстрогена и тем самым

ограничивает одну из причин развития метаболического синдрома [127, 437]. Отмечено, что мелатонин увеличивает активность остеобластов, усиливает ими продукцию остеопротегерина, ингибирует остеокласты [147, 281, 395].

Высказаны предположения и получен ряд доказательств, свидетельствующих об антидепрессивном, антиамнезическом свойствах мелатонина, показана нормализация сна при его применении, причем полученные результаты подтверждены полисомнографической и непрерывной актиграфической регистрацией моторной деятельности головного мозга [355]. Gupta Y.K. представлены доказательства противосудорожных эффектов мелатонина гипотензивных, гипохолестеринемических и гипогликемических эффектов [226].

Ambresin, G. с соавторами представляют данные, свидетельствующие о нейротрансмиттерных эффектах мелатонина за счет активного участия в передаче нервного импульса через синапс [104].

Выше перечисленные эффекты мелатонина в организме указывают на его значительную роль в поддержании гомеостаза, что ведет к дальнейшему изучению возможных механизмов его действия.

## Глава 2

### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач по изучению этологического статуса и иммунного статуса организма при десинхронозе были проведены экспериментальные исследования:

- 1) в условиях *in vivo* - на 526 морских свинках,
- 2) в условиях *in vitro* - на цельной крови 60 клинически здоровых добровольцев.

#### 2.1. Эксперименты в условиях *in vivo*

Эксперименты выполнены на 526 нелинейных половозрелых морских свинках самцах массой  $300 \pm 50$  г, доставленных из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ (с. Горный, Чишминского района, Башкортостан), находящихся в стандартных условиях вивария, на типовом рационе в соответствии с нормами, утвержденными Приказом Минздрава СССР № 1179 от 10.10.1983 г., свободном доступе к пище и воде.

Все манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSIN 123, 18 марта 1986 г.), включая приложение А от 15.06.2006, с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010.

В качестве объекта исследования выбрана морская свинка, т.к. в отличие от других экспериментальных животных (крысы, мыши) по образу жизни является животным с дневной активностью [340, 407, 421] Световосприятие и цветовосприятие у морских свинок наиболее приближено к цветовой чувствительности человеческого глаза, что позволяет им являться наиболее

адекватным объектом для изучения свет-ассоциированных измененных состояний [247, 248].

**Модель десинхроноза.** Световой десинхроноз создавали содержанием морских свинок при круглосуточном (24 часа) искусственном освещении [55, 71]. В исследовании были использованы два вида источников искусственного освещения, основные характеристики которых представлены в таблице 1.

Таблица 1- Основные характеристики источников искусственного освещения, использованных для создания экспериментального десинхроноза:

Показатель	Светодиодные источники освещения	Люминесцентные источники освещения
Производитель	«ISAlight – Офис 32», ООО «Инженерные Системы Автоматизации», Россия	«LLAlight – Офис 30», ООО «Инженерные Системы Автоматизации», Россия
Напряжение питания	160-264В (50-60Гц) АС	160-264В (50-60Гц) АС
Номинальная мощность, Вт	32	32
Полный угол излучения, градусы	не менее 120	не менее 115
Световой поток светильника, Лм	не менее 2300	не менее 2300
Цвет излучения, К	4500 (холодный-белый)	4500 (холодный-белый)
Пульсация светового потока, %	менее 4% (1%)	менее 5 %
Уровень освещенности, лк	400	420

Источники освещения располагались на расстоянии 250 см над клетками с экспериментальными животными, таким образом, чтобы световой поток равномерно освещал весь периметр клетки.

Для проведения исследования 526 нелинейных половозрелых морских свинок случайным образом были разделены на 7 групп:

группа 1 –животные в условиях естественного освещения - ЕО, (n= 32);

группа 2 –животные в условиях стандартного фиксированного (12 часов свет / 12 часов темнота) освещения, создаваемого люминесцентными лампами - СФЛО, (n=82);

группа 3 –животные в условиях стандартного фиксированного освещения, создаваемого светодиодными лампами - СФСДО, (n=82);

группа 4 –десинхроноз в условиях люминесцентного освещения - ДЕСЛО, (n=92);

группа 5 - десинхроноз в условиях светодиодного освещения - ДЕССДО, (n=80);

группа 6 - животные, которым при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения вводили экзогенный мелатонин - ДЕСЛО+МТ, (n=78);

группа 7 - животные, которым при десинхронозе в условиях светодиодного освещения вводили экзогенный мелатонин - ДЕССДО+МТ, (n=80).

Раствор мелатонина готовили из препарата «Мелаксен» (МНН: мелатонин, «Юнифарм Инк.», США) в изотоническом растворе NaCl 0,9% *ex tempore*. Введение мелатонина животным 6 и 7 групп осуществляли *per os* в дозе 1мг/кг ежедневно в вечернее время (21.00 час) с 1 суток эксперимента в течение 30 дней. Животным 4 и 5 групп вводили эквивалентное количество изотонического 0,9% раствора NaCl. Продолжительность эксперимента составила 30 суток. Исследования в группах 2, 3, 4, 5, 6, 7 проводили на 10, 20, 30 сутки. Кровь для исследований забирала в 08.00 часов путем пункции сердца в области левого желудочка после торакотомии, под эфирным наркозом в соответствии с правилами эвтаназии AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition.

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный контракт № 14.516.11.0091 от 01.07.2013 г).

## 2.2. Эксперименты в условиях *in vitro*

Для экспериментов в условиях *in vitro* использована цельная кровь 60 клинически здоровых людей добровольцев - студентов дневной формы обучения ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России в возрасте от 18 до 22 лет. Характеристика экспериментов в условиях *in vitro* представлена в таблице 2. Организация исследования одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 9 от 09.11.2013 г., № 1 от 22.01.2016).

Таблица 2. - Характеристика экспериментов в условиях *in vitro*

Цель эксперимента	Условия эксперимента	Оценка результатов
Исследовать влияние люминесцентных источников освещения на функциональную активность нейтрофилов	Контроль: нейтрофилы здоровых людей + действие естественного освещения (10 минут, 20 минут, 30 минут). Опыт: нейтрофилы здоровых людей + действие люминесцентного освещения (10 минут, 20 минут, 30 минут).	После 10, 20 и 30 мин инкубации в условиях термостата при 37°C: поглотительная способность и НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов
Исследовать влияние светодиодных источников освещения на функциональную активность нейтрофилов	Контроль: нейтрофилы здоровых людей + действие естественного освещения (10 минут, 20 минут, 30 минут). Опыт: нейтрофилы здоровых людей + действие люминесцентного освещения (10 минут, 20 минут, 30 минут).	После 10, 20 и 30 мин инкубации в условиях термостата при 37°C: поглотительная способность и НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов

Для исследования влияния света, генерируемого искусственными источниками освещения, на функциональную активность нейтрофилов проведена серия экспериментов, в ходе которых опытные и контрольные пробы, содержащие суспензию нейтрофилов, инкубировали в специально оборудованных для проведения эксперимента термостатах при температуре 37<sup>0</sup>С в течение 10, 20 и 30 минут. Световое поле конфигурировали таким образом, чтобы в любой точке взвеси нейтрофилов отклонение плотности светового потока составляло не более 10% от заданного.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Этологические методы исследования**

**Тест открытое поле:** проводится с целью изучения поведения экспериментальных животных в новых (стрессогенных) условиях и позволяет оценить по выраженности и динамике отдельных поведенческих элементов, во-первых, уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного, во-вторых, стратегию ориентировочно-исследовательского поведения [17, 37, 75]. Актограф представляет собой открытую квадратную площадку 80x80 см, ограниченную по периметру непрозрачными бортами. Дно арены разделено на 16 квадратов, в центре каждого квадрата имеется 1 отверстие диаметром 3 см, предназначенное для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Исследуемое животное помещали в открытое поле в угловой квадрат у стенки арены. Тест продолжался 30 минут. Каждое животное тестировалось один раз. В ходе теста регистрировали последовательности поведенческих актов: горизонтальную активность (ГА) - число пересеченных квадратов на дне арены, вертикальную активность (ВА) - число стоек животным на задние лапы с опорой и без опоры на борт арены, исследовательскую активность (ИА) – число заглядываний в отверстия в полу арены, число актов груминга (ГР), количество фекальных

болюсов (ФБ). Поведенческие акты и вегетативные реакции регистрировали с помощью цифровой видеокамеры «Logitech HD C525» (Китай). Полученные данные обрабатывали математически с использованием компьютерной программы «Real Timer» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Тест проводили на 9, 19, 29 сутки эксперимента.

**Водный «лабиринт» Морриса:** применяется для исследования у животных состояния когнитивной функции, способности к пространственной навигации [321]. Представляет собой бассейн диаметром 180 см и высотой 60 см, заполненный водой. Воду в бассейне окрашивали молоком, для исключения возможности визуально распознавать подводную платформу. Температура воды составляла  $24 \pm 2$  С°. На стенах бассейна закрепляли изображения чёрно-белых геометрических фигур для облегчения ориентирования животных в пространстве (круг, квадрат, треугольник, ромб). Платформу из полупрозрачного оргстекла 15x15см помещали в центр северного сектора бассейна (рядом с фигурой ромба), ниже уровня воды на 1 – 2 см. Проводили ряд тестов: тест со скрытой платформой, тест на зрительное восприятие, тест без платформы. Движения животных фиксировали с помощью видеокамеры «Logitech HD C525» (Китай), размещённой над бассейном. В ходе эксперимента выполнено три серии тестов в водном «лабиринте» Морриса: с 4 по 9 сутки эксперимента, с 14 по 19 сутки эксперимента, с 24 по 29 сутки эксперимента. В каждой серии тестов участвовали разные животные.

В тесте со скрытой платформой ежедневно в течение четырех дней животным давали по 2 попытки для поиска невидимой с поверхности воды платформы, для чего морскую свинку помещали в воду мордой к стенке в одном из четырёх секторов бассейна. Попытка заканчивалась в момент нахождения животным платформы или через 90 с, если морская свинка не находила платформу. Отдых животного на платформе, независимо от результата теста, продолжался 30 с. Если животное оставалось на платформе менее 15 с, его возвращали на платформу дважды. В интервале между двумя испытаниями животные помещались в клетку на 5 мин. В каждый из четырёх дней меняли

сектор запуска животного в бассейн. В данном тесте регистрировали среднее время поиска скрытой под водой платформы между двумя попытками, среднюю длину траектории достижения поиска скрытой под водой платформы между двумя попытками. Расчет траектории перемещения животного осуществляли с помощью компьютерной программы «Any-maze» («Stoelting Co.», США).

На 5-ый день проводили два теста: тест на зрительное восприятие и тест без платформы. В тесте на зрительное восприятие в южный сектор (напротив северного, в котором располагалась платформа, скрытая под водой в течение четырех дней) помещали возвышающуюся на 1,5 см над водой чёрную платформу, а животных запускали в бассейн в северном секторе. Время нахождения платформы не ограничивали. Регистрировали время нахождения платформы.

В тесте без платформы животных помещали в южный сектор и платформу убрали. Время попытки составляло 90 секунд. Регистрировали время пребывания животного в каждом секторе, процент нахождения животного в северном секторе - в области расположения подводной платформы.

### **2.3.2. Иммунологические методы исследования**

#### **2.3.2.1. Исследование врожденного иммунитета**

**Количество лейкоцитов** в периферической крови определяли общепринятым методом с подсчетом в камере Горяева. **Лейкоцитарную формулу** подсчитывали в мазках крови, фиксированных метиловым спиртом и окрашенных азур II-эозином по Романовскому-Гимзе. Подсчитывали 200 лейкоцитов с дифференциацией эозинофилов, базофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Их количество выражали в относительных (%) и в абсолютных ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) величинах.

**Выделение чистой фракции нейтрофилов.** Цельную кровь в объеме 10 мл (антикоагулянт гепарин («Гедеон-Рихтер», Венгрия), 50 ЕД/мл) получали

пункцией локтевой вены. Для выделения чистой фракции нейтрофилов 2 мл крови смешивали с 3 мл стерильного физиологического раствора (0,9 % раствор натрия хлористого), полученную смесь наслаивали на градиент плотности стерильных растворов фикола («Pharmacia», Швеция) и верографина («Srofa», Чехия), плотность верхнего слоя 1,075-1,077 г/см<sup>3</sup>, нижнего – 1,093-1,095 г/см<sup>3</sup> и центрифугировали 40 мин при 1500 оборотах в минуту [30]. Кольцо нейтрофилов собирали, переносили в стерильные центрифужные пробирки, отмывали от градиента стерильным раствором Хенкса путём центрифугирования при 1500 оборотах в минуту дважды по 7 минут, после чего доводили до концентрации  $5 \cdot 10^6$  клеток/мл и использовали для оценки функционального статуса нейтрофилов. Жизнеспособность нейтрофилов, рассчитанная в тесте с 0,1% раствором трипанового синего, составила 98%.

**Для исследования поглотительной способности нейтрофилов периферической крови** 200 мкл крови смешивали с 20 мкл взвеси частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистирольного латекса. После 60 минут инкубации при температуре 37<sup>0</sup>С из суспензии готовили мазки, которые высушивали, фиксировали метанолом и окрашивали азур II – эозином по Романовскому-Гимзе. С помощью иммерсионной микроскопии учитывали активность фагоцитоза – % клеток, захвативших хотя бы одну частицу латекса, интенсивность фагоцитоза – число поглощенных микросфер латекса в 100 подсчитанных клетках (у.е.) и фагоцитарное число – число поглощенных микросфер латекса на один нейтрофил (у.е.) [29, 77].

**НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов оценивали по методу Маянского А.Н., Виксмана М.Е.** [19]. Метод основан на восстановлении нейтрофилами нитросинего тетразолия (НСТ) в его нерастворимую форму диформаза. Проводили спонтанный и индуцированный НСТ-тест.

В пробирки с 0,2 мл крови добавляли 0,1 мл 0,2% раствора стандартно разведенного нитросинего тетразолия в 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4). Для оценки индуцированного НСТ-теста в каждую пробирку добавляли 20 мкл суспензии частиц монодисперсного (диаметр 1,7 мкм) полистирольного латекса

(индуцированная серия) или 20 мкл 0,9% NaCl (спонтанная серия). После 30-минутной инкубации при температуре 37<sup>0</sup>С к реакционной смеси добавляли 3 мл 0,1 % соляной кислоты для остановки реакции. Пробирки центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость сливали, из осадка готовили мазки. После сушки препараты фиксировали метанолом и окрашивали 0,1% водным раствором сафранина. С помощью иммерсионной микроскопии определяли **активность НСТ-теста** - % клеток, восстанавливающих НСТ, и **интенсивность НСТ-теста** для чего НСТ-позитивные клетки делили на 3 группы:

группа 1 – клетки с единичными гранулами диформаза в цитоплазме (+)

группа 2 – клетки с цитоплазмой, наполовину заполненной гранулами диформаза (++)

группа 3 – клетки с цитоплазмой, полностью заполненной диформазазом (+++).

Для получения коэффициента интенсивности реакции количество клеток в группе 1 умножали на 1, в группе 2 – на 2, в группе 3 – на 3, результаты суммировали и делили на 100.

**Метод определения активности лизосомальных ферментов нейтрофилов периферической крови И.С. Фрейдлин [51].**

Количество лизосом в цитоплазме нейтрофилов представляет собой показатель, отражающий их функциональную активность и способность к реагированию на внешние воздействия. Нейтрофилы выделяли из цельной крови, как было описано выше. Прижизненное исследование интенсивности люминесценции лизосом в цитоплазме нейтрофилов, окрашенных акридиновым оранжевым, является одним из методов оценки состояния лизосомального аппарата клеток. Окрашивание нейтрофилов проводили в суспензии клеток. Для этого к 0,2 мл взвеси нейтрофилов в физиологическом растворе (концентрация  $5 \cdot 10^6$  клеток/мл) добавляли 0,02 мл раствора акридинового оранжевого в концентрации 2 мкг/мл и инкубировали 30 мин при 37<sup>0</sup>С. После 30-минутной инкубации каплю суспензированного осадка помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и микроскопировали под масляной иммерсией в

потоке сине-фиолетового света люминесцентного микроскопа «МикМед» (г. Санкт-Петербург).

Определяли лизосомальную активность – число нейтрофилов, имеющих лизосомальные гранулы (%), также проводили подсчет лизосом в нейтрофилах полуколичественно в «крестах», выделяя 3 группы: группа 1 - клетки, в которых лизосомы заполняли всю цитоплазму (+++); группа 2 - клетки, в которых лизосомы занимали  $\frac{1}{2}$  поверхности цитоплазмы (++); группа 3 - клетки, с наличием в цитоплазме единичных лизосом (+), группа 4 - нулевая, клетки с отсутствием лизосом в цитоплазме

Проводили подсчет индекса суммарной люминисценции лизосом по формуле:  $A \times 1 + B \times 3 + C \times 10 + D \times 0$ , где

A - количество клеток в группе 1, B - количество клеток в группе 2, C - количество клеток в группе 3, D – количество клеток в группе 4.

Результат выражали в условных единицах.

### 2.3.2.2. Исследование адаптивного иммунитета

**Оценка адаптивного иммунитета у морских свинок. Th1-зависимый иммунный ответ** исследовали по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у морских свинок, иммунизированных эритроцитами барана. Интенсивность ГЗТ оценивали по выраженности воспалительного отека стопы, в которую вводили эритроциты барана, использовавшиеся для предварительной иммунизации. Через 4 суток после иммунизации морских свинок наркотизировали диэтиловым эфиром и вводили разрешающую дозу эритроцитов ( $10^7$  клеток на 1 г массы тела) в подошвенную поверхность стопы.

Для инъекции использовали отмытые эритроциты барана ( $10^{10}$  клеток/мл), вводили в лапу из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела. В контрольную лапу вводили эквиобъемное количество 0,9% NaCl. Через 24 часа после инъекции разрешающей дозы эритроцитов барана животных умерщвляли цервикальной дислокацией, аккуратно рассекали голеностопные суставы и отделяли обе стопы.

Волюмометрическим методом определяли объем обеих стоп. Интенсивность ГЗТ рассчитывали как разность между объемом стопы (в мл), в которую вводили эритроциты барана, и объемом стопы, в которую вводили 0,9% NaCl.

**Th2-зависимый иммунный ответ** оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке животных, иммунизированных аллогенными эритроцитами, по А. J. Cunningham [171]. Морских свинок иммунизировали внутрибрюшинной инъекцией 10% взвеси эритроцитов барана в 0,9% NaCl (1 мл суспензии содержит  $10^9$  клеток), взвесь вводили в объеме 1 мл на 100г массы тела (доза  $10^7$  эритроцитов на 1 г массы). Через 5 дней после иммунизации животных забивали, извлекали и взвешивали селезенку, отделяли от органа фрагмент массой 30 мг. Полученную навеску с помощью стеклянного гомогенизатора растирали в среде 199 из расчета 1 мл на 3 мг ткани. Гомогенат фильтровали, добавляли 0,1 мл 10% взвеси аллогенных эритроцитов и 0,1 мл 20% раствора комплемента (1:1:1), перемешивали и заполняли камеры, инкубировали 180 мин в термостате (37°C). Использовали камеры из предметных и покровных стекол, как описано у Волчегорского И.А. и соавт. [97]. С помощью лупы подсчитывали в камерах число бляшек гемолиза. Абсолютное содержание АОК в селезенке вычисляли по формуле:

$$Z \cdot \text{количество бляшек в чашке} \cdot A \cdot C / B \cdot D, \text{ где}$$

Z – коэффициент разведения гомогената навески при смешивании с суспензией аллогенных эритроцитов и раствором комплемента, A - масса селезенки, B - масса навески органа, C – объем гомогената навески, D – объем камеры.

Затем производили перерасчет на ядросодержащие клетки ( $10^6$  ЯСК) селезенки.

### **2.3.2.3. Определение концентрации некоторых цитокинов и гормонов в периферической крови**

На автоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия) определяли в периферической крови концентрацию интерлейкина - 4 (ИЛ-4), интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ) с помощью специфичных для морских свинок тест-систем производителя «Uscn. Life Science Inc.» (Китай), концентрацию мелатонина, кортизола – с помощью специфичных для морских свинок тест-систем производителя «Cusabio» (Китай). Уровень ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  выражали в пг/мл, уровень мелатонина, кортизола - в нг/мл.

## **2.4. Статистические методы исследования**

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 10.0 for Windows». Характеристика выборок представлена в формате « $M \pm m$ », где  $M$ -среднее арифметическое значение признака,  $m$ -стандартная ошибка среднего. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (U – Манна-Уитни, WW – Вальда-Вольфовитца, Крускала-Уоллиса). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Отличия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Глава 3

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

#### 3.1. Этологический и иммунный статус организма при экспериментальном десинхронозе в условиях искусственного освещения

##### 3.1.1. Этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

###### 3.1.1.1. Этологический статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Для изучения поведенческой активности животных были использованы два методических подхода: тест «открытое поле» и водный «лабиринт» Морриса. Тест «открытое поле» проводится с целью изучения поведения экспериментальных животных в новых (стрессогенных) условиях и позволяет оценить уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного по числу фекальных болюсов, уринаций, груминговой активности, времени выхода из центра и времени замирания; стратегию ориентировочно-исследовательского поведения по горизонтальной и вертикальной двигательной активности, времени реакции обнюхивания [17, 37, 47, 75, 369].

Водный «лабиринт» Морриса применяется для исследования у животных пространственной памяти и способности к обучению, отражающих когнитивную функцию животных [321]. В данной методике проводится ряд тестов: тест со скрытой платформой, тест на зрительное восприятие, тест без платформы.

При проведении теста «открытое поле» на 10 сутки отмечается снижение исследовательской активности животных, повышение числа актов груминга и количества фекальных болюсов по сравнению со значениями группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения (таблица 3). На 20

сутки наблюдается повышение горизонтальной активности в сочетании с подавлением исследовательской активности и повышением количества фекальных болюсов. На 30 сутки животные демонстрируют снижение горизонтальной и исследовательской активности, при этом отмечается повышение количества фекальных болюсов.

Таблица 3 - Показатели теста «открытое поле» при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
ГА, количество актов	29,67±2,79	30,67±3,90	23,00±3,11	50,75±5,80 * #	29,33±4,15	19,50±2,96 * # &
ВА, количество актов	2,67±0,21	2,00±0,37	1,67±0,42	1,50±0,19	2,00±0,37	2,25±0,49
ИА, количество актов	5,00±0,97	2,33±0,21 *	2,67±0,21	1,25±0,16 * #	3,33±0,21	1,50±0,19 * #
ГР, количество актов	1,67±0,42	3,33±0,21 *	1,33±0,21	1,75±0,31	2,67±0,76	2,00±0,46
ФБ, количество актов	5,00±1,32	7,83±1,08 *	5,33±0,76	8,00±1,28 *	4,33±0,42	8,25±0,86 *

Примечание. \* – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО. ГА – горизонтальная активность, ВА – вертикальная активность, ИА – исследовательская активность, ГР – груминг, ФБ - фекальные болюсы

Таким образом, исследовательская активность снижается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки, горизонтальная активность повышается на 20 сутки и снижается на 30 сутки наблюдения, вертикальная активность значимо не изменяется во все сроки наблюдения; количество фекальных болюсов увеличивается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки, количество актов груминга увеличивается только на 10 сутки эксперимента. При оценке показателей этологического статуса в динамике 10-30 суток десинхрониза отмечено снижение исследовательской активности и груминга на 20 сутки и 30 сутки по сравнению с 10 сутками. Горизонтальная активность в динамике наблюдения повышается на 20 сутки по сравнению с 10 сутками и снижается на 30 сутки по сравнению с 10 сутками и 20 сутками. Количество фекальных болюсов в динамике наблюдений не изменяется.

Повышение числа актов груминга на 10 сутки может трактоваться неоднозначно. С одной стороны, груминг традиционно относят к категории комфортного поведения грызунов, с другой стороны, активация груминга рассматривается как один из поведенческих маркеров при действии стрессогенных факторов [38]. По изменению только количества актов груминга не оценивают состояние животного. Эмоциональное состояние сопровождается различными вегетативными явлениями, которые удобно учитывать по количеству актов дефекации [232]. Сочетание повышения количества актов груминга на 10 сутки с повышением количества фекальных болюсов позволяет сделать заключение о появлении у животных признаков тревоги. Снижение исследовательской активности животных на 10 сутки указывает на появления признаков угнетения ориентировочно-исследовательской активности.

На 20 сутки повышение горизонтальной активности, с одной стороны, трактуется как состояние тревоги, с другой стороны, увеличение числа пересеченных квадратов на дне актографа говорит о преобладании исследовательской составляющей поведения, указывающей на чувство комфорта у животных [47]. Неоднозначная трактовка изменений горизонтальной активности требует анализа данного показателя вкуче с другими этологическими показателями. Повышение горизонтальной активности сопровождается

угнетением исследовательской активности и повышением числа фекальных болюсов, что указывает на наличие у животных чувства тревоги, в сочетании с угнетением ориентировочно-исследовательской активности, потому что животное, находясь в возбужденном состоянии, не может адекватно исследовать территорию.

На 30 сутки совокупное снижение горизонтальной и исследовательской активности говорит об угнетении ориентировочно-исследовательского поведения. [46]. При отсутствии каких-либо укрытий животное в большей степени чувствует себя в безопасности, находясь у стенки манежа, что говорит о преобладании защитного типа поведения над исследовательским [94]. Животные, которые меньше передвигаются и у которых наблюдается частая дефекация в ситуации открытого поля, считаются более эмоциональными, чем те, которые много передвигаются, но имеют низкий уровень дефекации [39, 98]. Таким образом, сочетание снижения горизонтальной активности и повышения количества фекальных болюсов указывает на присутствие у животных тревоги [98, 389].

Таким образом, анализ поведенческой активности животных в динамике экспериментального десинхроноза в условиях люминесцентного освещения установил появление признаков тревоги на 10 сутки, усиливающейся на 20 и 30 сутки, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 10 сутки, прогрессирующего на 20 сутки и 30 сутки.

При проведении теста со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса время нахождения платформы на 10 сутки исследования с первого по третий дни проведения методики не отличается от данных группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения, на четвертый день время увеличивается (таблица 4). На 20 сутки время нахождения платформы в первые три дня проведения методики удлиняется по сравнению с данными группы сравнения, то есть животные тратят больше времени на поиск платформы. На четвертый день показатели не отличаются от группы сравнения. На 30 сутки эксперимента временной промежуток от запуска животного в бассейн до нахождения им платформы увеличивается на второй, третий и четвертый дни

проведения методики. В динамике наблюдений 10-30 суток десинхроноза на 20 сутки отсутствуют достоверные различия с 10 сутками; на 30 сутки время нахождения платформы достоверно уменьшается только на четвертый день по сравнению с 10 сутками и 20 сутками.

Таблица 4 - Время нахождения платформы в тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
1 день, с	86,83±1,10	78,83±5,84	75,25±5,13	81,37±2,29 *	84,33±3,58	81,13±3,46
2 день, с	78,83±5,64	75,00±6,80	59,63±7,15	78,00±4,81 *	64,00±3,18	72,78±3,69 *
3 день, с	60,33±5,24	62,17±8,88	60,13±5,57	72,88±9,64 *	46,67±5,57	61,38±4,09 *
4 день, с	22,50±2,69	51,67±4,51 *	46,87±3,92	51,87±4,05	18,17±2,89	30,13±2,18 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО.						

Отметим, что время поиска скрытой платформы определяется когнитивной функцией (способностью ориентации в пространстве и памятью) и двигательной активностью животных. При этом одно и то же расстояние может быть преодолено за разное время, в зависимости от скорости движения, поэтому более информативным показателем оценки когнитивной функции является длина траектории поиска скрытой платформы как фактор, который зависит только от

ориентации в пространстве и памяти животных, а не от их двигательной активности (скорости перемещения в «лабиринте» Морриса).

При исследовании длины траектории поиска скрытой платформы на 10 сутки эксперимента отсутствуют отличия от данных группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения (таблица 5). На 20 сутки длина траектории увеличивается с первого по третий дни, на 30 сутки животные проходят больший путь во все дни проведения методики.

Таблица 5 - Длина траектории поиска платформы в тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
1 день, м	20,03±1,92	19,90±0,54	18,48±1,88	22,66±0,64 *	22,22±1,73	25,62±0,76 * # &
2 день, м	18,09±1,13	17,43±0,23	17,53±1,31	21,21±0,77 * #	19,23±1,11	21,75±1,49 * #
3 день, м	14,36±1,42	15,35±1,55	13,89±0,94	21,12±0,38 * #	13,15±1,11	21,18±0,50 * # &
4 день, м	14,30±1,27	14,24±1,19	12,80±0,75	14,94±0,82	11,27±0,30	18,34±0,81 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО.						

Длина траектории поиска скрытой платформы в динамике 10-30 суток десинхроноза удлиняется на 20 сутки по сравнению с 10 сутками во второй и третий дни; на 30 сутки увеличивается во все дни проведения методики по

сравнению с 10 сутками, а также в первый, третий и четвертый дни по сравнению с 20 сутками.

Анализируя изменения времени и длины траектории в тесте со скрытой платформой, отметим, что способность животных к обучению и пространственной ориентации на 10 сутки не страдает. На 20 и 30 сутки увеличивается как время, так и пройденный путь нахождения скрытой под водой платформы, что позволяет сделать заключение о прогрессирующем снижении способности к обучению и нарушению пространственной ориентации. Итак, в тесте со скрытой платформой способность животных к обучению и пространственной ориентации на 10 сутки не страдает, на 20 сутки и 30 сутки наблюдаются признаки угнетения способности к обучению, угнетения пространственной ориентации.

При проведении теста на зрительное восприятие отмечено, что время нахождения видимой платформы достоверно больше на 20 сутки и 30 сутки при сравнении с данными группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения (таблица 6). Динамика времени нахождения видимой платформы на 10-30 сутки десинхроноза показывает его увеличение на 30 сутки по сравнению с 10 сутками. Это подтверждает ухудшение способности к пространственной ориентации на 20 и 30 сутки, характеризующееся нарушением восприятия нового видимого объекта.

При оценке теста без платформы уменьшается доля времени нахождения животного в той области, где располагалась подводная платформа на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки по сравнению с данными группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения (таблица 7). Это указывает на то, что животные хуже запомнили место расположения скрытой платформы по наружным ориентирам и отражает снижение долговременной памяти. Исследование доли времени нахождения животного в той области, где располагалась подводная платформа в динамике 10-30 суток десинхроноза, показало ее снижение на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками, что указывает на прогрессирующее

ухудшение запоминания места расположения скрытой платформы по наружным ориентирам.

Таблица 6 – Время нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
Время, с	55,67±3,55	69,67±9,92	49,75±3,52	73,00±7,53 *	53,67±5,32	86,00±7,44 * #
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО						

Таблица 7 – Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы в тесте без платформы водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
Доля времени, %	71,33±2,56	53,67±4,36 *	70,25±3,71	54,25±2,41 *	71,33±3,04	45,50±2,47 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО.						

Таким образом, при оценке тестов водного «лабиринта» Морриса, можно сделать заключение о том, что при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения у животных на 10 сутки появляются признаки дефицита

долговременной памяти, на 20 сутки к ним присоединяются признаки снижения способности к обучению и нарушения пространственной ориентации, прогрессирующие на 30 сутки.

Итак, при анализе поведения в тестах «открытое поле» и водный «лабиринт» Морриса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения зафиксировано появление признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 10 сутки, прогрессирующих на 20 сутки и 30 сутки, признаков снижения долговременной памяти на 10 сутки, прогрессирующих на 20 сутки и 30 сутки, снижения способности к обучению и нарушения пространственной ориентации на 20 сутки, прогрессирующих на 30 сутки.

### **3.1.1.2. Иммунный статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

#### **3.1.1.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

Врожденный иммунитет представлен клеточным и гуморальным компонентами первой линии обороны при любых изменениях гомеостаза организма, вызванных экзогенными или эндогенными факторами. Принципиальным звеном врожденного иммунитета являются клетки периферической крови, прежде всего, нейтрофилы, количественный состав и функциональная активность которых являются маркерами неспецифической реактивности организма. Врожденный иммунитет у лабораторных животных при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения оценивали по количественному представительству лейкоцитов и функциональной активности нейтрофилов в периферической крови.

При исследовании количественного состава лейкоцитов в относительных величинах на 10 сутки не обнаружено отличий от группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения; на 20 сутки снижается содержание моноцитов, остальные показатели не отличаются от данных группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения (таблица 8). На 30 сутки увеличивается общее количество нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижается количество лимфоцитов.

Анализ количественного состава лейкоцитов в периферической крови в абсолютных величинах установил, что общее количество лейкоцитов не изменяется по сравнению данными группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения во все сроки наблюдения (таблица 9). При оценке популяционного состава лейкоцитов на 10 сутки отсутствуют отличия от группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения. На 20 сутки обнаружено повышение общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижение количества моноцитов периферической крови. На 30 сутки выявлено достоверное повышение общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижение количества лимфоцитов (в среднем на 33,86 % от значений группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения) и моноцитов (в среднем на 23,53 % от значений группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения). При анализе количественного состава лейкоцитов в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено изменений на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки отмечено снижение количества лимфоцитов и моноцитов на 30 сутки по сравнению с 10 сутками.

Функциональную активность нейтрофилов оценивали, во-первых, по способности поглощать частицы монодисперсного полистирольного латекса, во-вторых, по НСТ-редуцирующей активности в НСТ-тесте. Во все сроки наблюдения поглотительная способность нейтрофилов, включая количество фагоцитирующих клеток и способность отдельного нейтрофила к захвату частиц, статистически значимо не изменяется (таблица 10). При оценке НСТ-

редуцирующей активности нейтрофилов отмечено, что на 20 сутки повышаются показатели активности и интенсивности индуцированного НСТ-теста, на 30 сутки повышаются активность и интенсивность как спонтанного НСТ-теста, так и индуцированного (таблица 10). Функциональный резерв нейтрофилов, оцениваемый по приросту активности и интенсивности НСТ-теста, не отличается от значений группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения во все сроки наблюдения. При анализе функциональной активности нейтрофилов в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено изменений на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками.

Итак, при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения отмечается повышение в периферической крови общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижение количества моноцитов на 20 и 30 сутки, снижение количества лимфоцитов периферической крови на 30 сутки, повышение НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов на 30 сутки.

Таблица 8 - Количественный состав лейкоцитов в относительных величинах в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
Эозинофилы, %	0	0,67±0,11	1,00±0,01	0	0,5±0,01	0
Нейтрофилы п/ядерные,%	3,77±0,70	3,41±0,43	6,28±1,14	5,31±0,10	4,30±0,85	5,73±0,75
Нейтрофилы с/ядерные, %	46,48±6,23	51,26±3,36	45,85±4,52	54,62±4,71	48,13±2,3 6	60,64±3,01 *
Нейтрофилы всего, %	50,26±5,90	54,67±2,88	52,14±4,89	59,93±4,79	52,45±2,55	66,37±3,62 *
Лимфоциты, %	44,41±5,50	39,51±3,17	41,44±5,33	35,64±4,56	42,62±2,49	29,60±3,62 *
Моноциты, %	5,33±0,42	5,15±0,33	5,67±0,40	4,42±0,30 *	4,76±0,48	4,02±0,47
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой СФЛО						

Таблица 9 - Количественный состав лейкоцитов в периферической крови в абсолютных величинах при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
Лейкоциты, • $10^9/\text{л}$	10,97±0,39	11,15±0,32	11,22 ±0,39	10,95±0,60	10,57±0,38	9,90±0,28
Эозинофилы, • $10^9/\text{л}$	0	0,08±0,01	0,11±0,03	0	0,05±0,01	0
Нейтрофилы п/ядерные, • $10^9/\text{л}$	0,41±0,07	0,38±0,05	0,68±0,11	0,58±0,03	0,45±0,09	0,56±0,06
Нейтрофилы с/ядерные, • $10^9/\text{л}$	5,20±0,87	5,72±0,45	5,09±0,45	6,00±0,59 *	5,13±0,43	6,00±0,33 *
Нейтрофилы всего, • $10^9/\text{л}$	5,62±0,86	6,10±0,41	5,77±0,46	6,58±0,62 *	5,58±0,45	6,56±0,36 *
Лимфоциты, • $10^9/\text{л}$	4,77±0,47	4,40±0,37	4,72±0,62	3,87±0,49	4,46±0,11	2,95±0,36 * #
Моноциты, • $10^9/\text{л}$	0,58±0,03	0,57±0,04	0,63±0,05	0,49±0,04 *	0,50±0,06	0,39±0,04 * #
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО						

Таблица 10 - Показатели функциональной активности нейтрофилов в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
Активность фагоцитоза, %	29,00±0,37	31,33±2,2	32,50±1,38	31,25±2,55	27,75±1,70	26,00±1,39
Интенсив. фагоцитоза, у.е.	1,04±0,03	1,13±0,05	1,18±0,10	1,04±0,04	1,11±0,06	1,03±0,05
Фагоцитарн. число, у.е.	3,57±0,09	3,64±0,17	3,40±0,19	3,53±0,35	4,11±0,32	4,03±0,21
НСТ-тест спонт., активность, %	42,67±3,39	43,67±2,01	43,25±4,95	45,00±4,82	43,00±2,38	47,25±1,63 *
НСТ-тест спонт., интенс., у.е.	1,42±0,04	1,55±0,15	1,45±0,12	1,63±0,04	1,40±0,10	1,75±0,06 *
НСТ-тест инд., активность, %	74,33±0,92	77,33±7,50	70,75±3,51	78,25±4,87 *	71,75±2,79	80,25±3,35 *
НСТ-тест инд., интенс., у.е.	1,71±0,04	1,76±0,06	1,55±0,11	1,79±0,08 *	1,67±0,35	1,81±0,04 *
Функц. резерв (активность НСТ-теста)	1,89±0,13	1,76±0,12	1,84±0,27	1,95±0,31	1,68±0,04	1,70±0,04
Функц. резерв (интенсивность НСТ-теста)	1,21±0,03	1,18±0,08	0,97±0,06	1,10±0,05	1,42±0,43	1,04±0,04
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой СФЛО						

### 3.1.1.2.2. Показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Адаптивный иммунитет оценивали косвенно по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке.

При исследовании адаптивного иммунитета установлено снижение интенсивности реакции ГЗТ на 20 и 30 сутки эксперимента по сравнению со значениями группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения, косвенно свидетельствующее об угнетении Th1-зависимого иммунного ответа (таблица 11). Кроме того, наблюдается уменьшение абсолютного количества АОК в селезенке и количества АОК в пересчете на ядросодержащие клетки (ЯСК) селезенки на 20 и 30 сутки, что демонстрирует подавление Th2-зависимого иммунного ответа.

Таблица 11 - Показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=14)	Группа 4 ДЕСЛО (n=16)	Группа 2 СФЛО (n=14)	Группа 4 ДЕСЛО (n=16)	Группа 2 СФЛО (n=14)	Группа 4 ДЕСЛО (n=16)
ГЗТ, мл	0,42±0,03	0,39±0,01	0,38±0,03	0,29±0,02 * #	0,40±0,02	0,32±0,02 * #
АОК, • 10 <sup>4</sup> ед.	31,68±2,49	29,91±1,97	30,63±4,78	26,71±1,99 *	29,52±4,60	22,92±2,00 * #
АОК, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	338,60±26,51	323,26±30,76	310,80±19,24	248,13±26,22 * #	280,49±18,12	238,67±15,38 * #
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой СФЛО; # – значимые (p<0,05) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО.						

При оценке показателей Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа в динамике 10-30 суток десинхроноза отмечено достоверное снижение интенсивности реакции ГЗТ, количества АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, снижение интенсивности реакции ГЗТ, уменьшение абсолютного количества АОК в селезенке и количества АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 30 сутки по сравнению с 10 сутками.

Таким образом, при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения отмечается угнетение Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа на 20 и 30 сутки.

Механизм депрессии адаптивного иммунитета при десинхронозе может быть многофакторным. Во-первых, имеет значение лимфоцитопения. Учитывая, что реализация иммунного ответа требует достаточного количества клеток, принимающих участие в его обеспечении, то снижение количества лимфоцитов в периферической крови приводит к подавлению выраженности иммунного ответа. Одним из механизмов лимфоцитопении при десинхронозе может выступать повышение концентрации кортизола в крови, что приведет к угнетению пролиферации и дифференцировки клеток лимфоидного ряда в тимусе и в селезенке и активации гибели лимфоцитов [77].

Во-вторых, полагаем, что депрессия Th1-, Th2-зависимого иммунного ответа при десинхронозе может быть обусловлена дисрегуляцией иммунного ответа с участием ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12, ИЛ-18, определяющих поляризацию Th0 CD4+ лимфоцитов в Th1 CD4+ лимфоциты, и ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, опосредующих поляризацию Th0 CD4+ лимфоцитов в Th2 CD4+ лимфоциты.

В-третьих, изменения адаптивного иммунитета при десинхронозе могут быть обусловлены дефицитом эндогенного мелатонина. Имеются данные о наличии на лимфоцитах рецепторов к мелатонину, связываясь с которыми, мелатонин оказывает стимулирующее действие на продукцию внутриклеточной цАМФ, что активирует функциональную активность лимфоцитов [141]. Кроме того, сами лимфоциты способны вырабатывать мелатонин, имеющий значение в ауто- и паракринной стимулирующей регуляции функциональной активности

клеток [297]. В связи со снижением количества лимфоцитов при десинхронозе, можно предположить, что участие экстрапинеального мелатонина в регуляции функции лимфоцитов ограничено и вносит вклад в формирование дисфункции лимфоцитов.

Для проверки гипотезы о дизрегуляции иммунного ответа при десинхронозе на следующем этапе исследования проведена оценка концентрации в крови основных цитокинов – регуляторов иммунного ответа и концентрации мелатонина и кортизола.

### **3.1.1.2.3. Концентрация некоторых цитокинов в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

Для оценки регуляции иммунного ответа при десинхронозе нами исследована концентрация в периферической крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ . Выбор исследуемых цитокинов обусловлен тем, что ИЛ-4 участвует в пролиферации и дифференцировке Th0 в Th2; ИФН- $\gamma$  участвует в пролиферации и дифференцировке Th0 в Th1.

Установлено, что у лабораторных животных при десинхронозе значимо при сравнении с данными группы стандартного фиксированного люминесцентного освещения снижается концентрация ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 20 сутки и 30 сутки (таблица 12). Концентрация ИЛ-4 в периферической крови снижается на 10 сутки, 20 сутки, 30 сутки эксперимента. При оценке концентрации цитокинов в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено достоверных отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками.

Снижение концентрации цитокинов в крови, с одной стороны, может быть связано с угнетением их продукции лимфоцитами вследствие уменьшения количества последних. С другой стороны, снижение концентрации в крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  имеет значение в снижении количества лимфоцитов, т.к. они являются факторами роста для лимфоцитов.

Таблица 12 - Концентрация цитокинов в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	8,57 $\pm$ 2,80	5,24 $\pm$ 1,65	9,76 $\pm$ 2,17	5,11 $\pm$ 0,92 *	7,15 $\pm$ 1,91	4,07 $\pm$ 0,35 *
ИЛ-4, пг/мл	26,24 $\pm$ 3,56	16,00 $\pm$ 2,86 *	21,75 $\pm$ 1,99	15,23 $\pm$ 3,02 *	18,02 $\pm$ 1,06	14,18 $\pm$ 1,71 *

Примечание. \* – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО

Результаты корреляционного анализа между концентрацией ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  и показателями адаптивного иммунитета представлены в таблице 13. Как видно, имеется слабая прямая связь между концентрацией ИЛ-4 и абсолютным количеством АОК в селезенке, количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 30 сутки. Установлено наличие сильной прямой связи между концентрацией ИФН- $\gamma$  и интенсивностью реакции ГЗТ на 30 сутки эксперимента.

Таблица 13 - Корреляционная матрица между концентрацией ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  (пг/мл) в периферической крови и показателями адаптивного иммунитета

Показатели	ИЛ-4, пг/мл			ИФН- $\gamma$ , пг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R=0,37	R= - 0,21	R=0,28	R=0,39	R=0,41	<b>R=0,92</b>
АОК в селезенке, $\cdot 10^4$ ед.	R=0,27	R= 0,31	<b>R=0,42</b>	R=0,38	R=0,60	R=0,28
АОК в селезенке, $\cdot 10^6$ ЯСК	R=0,24	R=0,33	<b>R=0,42</b>	R=0,27	R=0,36	R=0,26

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )

Итак, абсолютное количество АОК и количество АОК в пересчете на ЯСК селезенки снижается по мере снижения концентрации ИЛ-4, интенсивность

реакции ГЗТ снижается по мере снижения концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови.

Таким образом, при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения отмечается снижение концентрации ИЛ-4 в периферической крови на 10, 20 и 30 сутки, снижение концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 20 и 30 сутки. Выраженность Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа снижается по мере снижения концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови.

### **3.1.1.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

Выбор исследуемых гормонов обусловлен тем, что продукция мелатонина эпифизом подавляется под действием света в условиях десинхроноза [162, 202]. Десинхроноз рассматривается как стресс-реакция, в связи с этим, обоснованным для обсуждения полученных результатов является определение концентрации кортизола в периферической крови [73, 80].

Установлено, что при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения концентрация мелатонина в периферической крови снижается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки (таблица 14). Концентрация кортизола в периферической крови повышается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки. При оценке концентрации мелатонина и кортизола в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено достоверных отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками.

Полагаем, что изменения этологического и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, в определенной мере, могут быть обусловлены снижением концентрации мелатонина и повышением концентрации кортизола в периферической крови. Для проверки гипотезы проведен корреляционный анализ.

Таблица 14 - Концентрация мелатонина и кортизола в крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)
Мелатонин, нг/мл	4,63±0,16	4,04±0,22 *	4,34±0,09	3,88±0,33 *	4,21±0,03	3,40±0,20 *
Кортизол, нг/мл	177,92±1,71	187,40±1,61 *	183,08±4,27	188,00±2,17 *	179,52±3,79	190,42±2,67 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФЛО						

Результаты корреляционного анализа между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола в периферической крови и показателями этологического статуса в тесте «открытое» поле представлены в таблице 15. Обнаружено наличие сильной отрицательной связи на 20 сутки и сильной положительной связи на 30 сутки с горизонтальной активностью. Кроме этого, имеется сильная положительная связь с исследовательской активностью на 20 и 30 сутки. Отмечено наличие средней силы отрицательной связи с количеством фекальных болюсов на 20 сутки, сильной отрицательной связи на 30 сутки.

Продемонстрировано наличие сильной отрицательной связи между концентрацией кортизола в периферической крови и горизонтальной активностью на 30 сутки эксперимента. Имеется сильная отрицательная связь между концентрацией кортизола и исследовательской активностью на 10 сутки и 30 сутки эксперимента. Отмечено наличие средней силы положительной связи с количеством фекальных болюсов на 10 сутки и 20 сутки.

Итак, изменения горизонтальной, исследовательской активности, количества фекальных болюсов при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, в определенной мере, обусловлены снижением концентрации мелатонина и повышением концентрации кортизола в

периферической крови. Следовательно, признаки тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательской активности нарастают по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в периферической крови.

Таблица 15 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола и показателями теста «открытое» поле (количество актов) при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Горизонтальная активность	R=0,36	<b>R= - 0,89</b>	<b>R=0,83</b>	R=0,36	R=0,37	<b>R= - 0,83</b>
Исследовательская активность	R=0,46	<b>R=0,88</b>	<b>R=0,78</b>	<b>R= - 0,88</b>	R= - 0,07	<b>R= - 0,79</b>
Вертикальная активность,	R=0,25	R= - 0,16	R= - 0,16	R= - 0,09	R=0,19	R=0,16
Фекальные болюсы	R= - 0,25	<b>R= - 0,63</b>	<b>R= - 0,87</b>	<b>R=0,54</b>	<b>R=0,54</b>	R=0,48
Грумминг	R=0,02	R=0,05	R=0,18	R=0,16	R=0,29	R=0,08
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )						

Корреляционный анализ между концентрацией мелатонина в периферической крови и когнитивной функцией животных в водном «лабиринте» Морриса показал наличие сильной отрицательной связи с длиной траектории нахождения скрытой платформы на 20 и 30 сутки эксперимента в третий и четвертый дни проведения методики (таблица 16). Присутствует средней силы отрицательная связь со временем нахождения видимой платформы и средней силы положительная связь с долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 30 сутки эксперимента.

Корреляционный анализ между концентрацией кортизола в периферической крови и когнитивной функцией животных в водном «лабиринте» Морриса показал наличие сильной положительной связи с длиной траектории нахождения

скрытой платформы на 30 сутки эксперимента в первый, третий и четвертый дни проведения методики. Продемонстрирована сильная положительная связь со временем нахождения видимой платформы на 10 сутки и 30 сутки эксперимента. Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы имеет сильную отрицательную связь на 10 сутки, слабую отрицательную связь на 20 сутки с концентрацией кортизола в периферической крови.

Таблица 16 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола и показателями тестов водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Длина траектории, 1 день, м	R= - 0,05	R= - 0,38	R= - 0,35	R=0,28	R=0,10	<b>R=0,86</b>
Длина траектории 2 день, м	R=0,12	R= - 0,31	R= - 0,09	R=0,26	R=0,33	R=0,27
Длина траектории 3 день, м	R=0,37	<b>R= - 0,76</b>	<b>R= - 0,79</b>	R=0,27	R=0,19	<b>R=0,90</b>
Длина траектории 4 день, м	R= - 0,25	<b>R= - 0,76</b>	<b>R= - 0,70</b>	R=0,29	R=0,05	<b>R=0,90</b>
Время нахождения видимой платформы, с	R= - 0,47	R= - 0,18	<b>R= - 0,69</b>	<b>R=0,86</b>	R=0,22	<b>R=0,75</b>
Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы, %	R=0,05	R=0,31	<b>R=0,58</b>	<b>R= - 0,91</b>	<b>R= - 0,44</b>	R= - 0,12
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )						

Итак, изменения длины траектории нахождения скрытой платформы, времени нахождения видимой платформы и доли времени нахождения животного в области расположения подводной платформы, в определенной мере, обусловлены снижением концентрации мелатонина, повышением концентрации кортизола в периферической крови. Следовательно, признаки снижения

долговременной памяти, снижения способности к обучению, нарушения пространственной ориентации нарастают по мере снижением концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в периферической крови.

Результаты корреляционного анализа между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола в периферической крови и показателями иммунного статуса представлены в таблице 17. Как видно, имеется средней силы отрицательная связь между концентрацией мелатонина и общим количеством нейтрофилов, количеством сегментоядерных нейтрофилов на 30 сутки эксперимента. Продемонстрирована сильная положительная связь с количеством лимфоцитов на 20 сутки и 30 сутки, сильная положительная связь с количеством моноцитов на 20 сутки эксперимента. Интенсивность реакции ГЗТ имеет средней силы положительную связь с концентрацией мелатонина в периферической крови на 30 сутки эксперимента. Отмечено, наличие сильной положительной связи с абсолютным количеством АОК в селезенке на 20 сутки и средней силы прямой связи на 30 сутки.

Продемонстрировано присутствие слабой положительной связи между концентрацией кортизола и общим количеством нейтрофилов в периферической крови на 20 сутки эксперимента. Отмечено наличие слабой положительной связи на 20 сутки и средней силы положительной связи с количеством сегментоядерных нейтрофилов на 20 сутки и 30 сутки эксперимента. Показано наличие средней силы отрицательной связи с количеством лимфоцитов в периферической крови на 30 сутки. Интенсивность реакции ГЗТ имеет средней силы отрицательную связь с концентрацией кортизола в периферической крови на 30 сутки. Отмечено наличие слабой отрицательной связи с абсолютным количеством АОК в селезенке и количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 30 сутки.

Итак, общее количество нейтрофилов и количество сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови повышается, количество лимфоцитов и моноцитов снижается, депрессия Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа нарастает по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в периферической крови.

Таблица 17 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола показателями иммунного статуса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	R=0,31	R=0,26	R=0,29	R=0,14	R=0,13	R=0,18
Нейтрофилы п/ядерные, $\cdot 10^9/\text{л}$	R=0,16	R= - 0,33	R=0,17	R=0,18	R=0,53	R=0,59
Нейтрофилы с/ядерные, $\cdot 10^9/\text{л}$	R= - 0,19	R= - 0,18	<b>R= - 0,60</b>	R=0,19	<b>R=0,39</b>	<b>R=0,51</b>
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	R= - 0,16	R= - 0,15	<b>R= - 0,50</b>	R=0,16	<b>R=0,40</b>	R=0,30
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	R=0,25	<b>R=0,89</b>	<b>R=0,89</b>	R= - 0,25	R= - 0,15	<b>R= - 0,57</b>
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	R=0,25	<b>R=0,76</b>	R=0,13	R= - 0,25	R= - 0,27	R= - 0,32
ГЗТ, мл	R=0,21	R=0,15	<b>R=0,55</b>	R= - 0,40	R= - 0,41	<b>R= - 0,52</b>
АОК в селезенке, $\cdot 10^4$ ед.	R=0,11	<b>R=0,78</b>	<b>R=0,51</b>	R= - 0,85	R=0,13	<b>R= - 0,39</b>
АОК в селезенке, $\cdot 10^6$ ЯСК	R=0,11	R=0,37	R=0,37	R= - 0,75	R=0,19	<b>R= - 0,39</b>
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )						

В результате проведения корреляционного анализа между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола и концентрацией цитокинов в периферической крови отмечено наличие сильной положительной связи с концентрацией ИЛ-4 и средней силы положительной связи с концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 30 сутки (таблица 18).

Отмечено наличие сильной отрицательной связи между концентрацией ИЛ-4 и концентрацией кортизола в периферической крови на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки. Присутствует сильная отрицательная связь с концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 10 сутки, средней силы отрицательная связь на 20 сутки и 30 сутки.

Таблица 18 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола и концентрацией цитокинов в крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ИЛ-4, пг/мл	R=0,39	R=0,05	<b>R=0,93</b>	<b>R= - 0,95</b>	<b>R= - 0,83</b>	<b>R= - 0,96</b>
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	R=0,08	R=0,36	<b>R=0,56</b>	<b>R= - 0,93</b>	<b>R= - 0,56</b>	<b>R= - 0,63</b>
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )						

Таким образом, обнаружен реципрокный характер взаимоотношений между показателями этологического статуса, иммунного статуса и, с одной стороны, концентрацией мелатонина, с другой стороны, концентрацией кортизола в периферической крови на 20 сутки и 30 сутки эксперимента.

Результаты корреляционного анализа между концентрацией мелатонина и концентрацией кортизола в периферической крови представлены в таблице 19. Действительно, концентрация мелатонина имеет средней силы отрицательную связь с концентрацией кортизола в периферической крови на 20 и 30 сутки эксперимента.

Таблица 19 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина (нг/мл) и концентрацией кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Кортизол, нг/мл	R= - 0,12	<b>R= - 0,54</b>	<b>R= - 0,60</b>
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )			

### 3.1.1.4. Корреляция между показателями этологического и иммунного статуса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Корреляционный анализ показал наличие сильной положительной связи между концентрацией ИЛ-4 в периферической крови и исследовательской активностью на 10 сутки, сильной отрицательной связи с количеством фекальных болюсов на 30 сутки (таблица 20). Имеется средней силы положительная связь между концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и горизонтальной активностью на 30 сутки, средней силы положительная связь с исследовательской активностью на 10 сутки и сильная положительная связь на 30 сутки. Продемонстрирована сильная отрицательная связь между концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и количеством фекальных болюсов на 10 сутки, средней силы отрицательная связь на 30 сутки. Следовательно, признаки тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательской активности нарастают по мере снижения концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в периферической крови.

Таблица 20 - Корреляционная матрица между концентрацией ИЛ-4, концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и показателями теста «открытое» поле (количество актов) при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	ИЛ-4, пг/мл			ИФН- $\gamma$ , пг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Горизонтальная активность	R=0,02	R= - 0,05	R=0,36	R=0,36	R= - 0,32	<b>R=0,58</b>
Исследовательская активность	<b>R=0,98</b>	R=0,44	R=0,49	<b>R=0,65</b>	<b>R=0,76</b>	R=0,36
Вертикальная активность	R=0,49	R=0,14	R=0,19	R=0,14	R=0,17	R=0,04
Фекальные болюсы	R= - 0,24	R= - 0,43	<b>R= - 0,82</b>	<b>R= - 0,80</b>	R= - 0,15	<b>R= - 0,69</b>
Грумминг	R=0,25	R=0,22	R=0,28	R= - 0,18	R= - 0,15	R= - 0,13
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )						

Проведен корреляционный анализ между показателями когнитивной функции животных в водном «лабиринте» Морриса и концентрацией цитокинов в периферической крови. В таблице 21 продемонстрировано наличие средней силы отрицательной связи между концентрацией ИЛ-4 в периферической крови и длиной траектории нахождения платформы на 20 сутки в первый день методики, сильной отрицательной связи во второй день, сильной отрицательной связи на 30 сутки в третий день проведения методики. Присутствует средней силы отрицательная связь между концентрацией ИЛ-4 в периферической крови и временем нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие на 30 сутки. Показана сильная положительная связь между концентрацией ИЛ-4 в периферической крови и долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 10 и 30 сутки эксперимента.

Продемонстрировано наличие сильной отрицательной связи между концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и длиной траектории нахождения платформы на 20 сутки в первый и второй дни проведения методики, средней силы отрицательной связи в третий и четвертый дни, средней силы отрицательная связь на 30 сутки во 2 день проведения методики. Отмечено наличие сильной отрицательной связи между концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и временем нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие на 10 сутки и средней силы отрицательной связи на 30 сутки. Присутствует средней силы положительная связь между концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 30 сутки эксперимента.

Таблица 21 - Корреляционная матрица между концентрацией ИЛ-4, концентрацией ИФН- $\gamma$  и показателями водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	ИЛ-4, пг/мл			ИФН- $\gamma$ , пг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Длина траектории, 1 день, м	R= - 0,09	<b>R= - 0,60</b>	R= - 0,40	R= - 0,18	<b>R= - 0,71</b>	R= - 0,13
Длина траектории 2 день, м	R=0,28	<b>R= - 0,76</b>	R= - 0,03	R= - 0,09	<b>R= - 0,83</b>	<b>R= - 0,69</b>
Длина траектории 3 день, м	R= - 0,39	R= - 0,35	<b>R= - 0,84</b>	R= - 0,12	<b>R= - 0,64</b>	R= - 0,36
Длина траектории 4 день, м	R= - 0,28	R= - 0,39	R= - 0,39	R= - 0,18	<b>R= - 0,68</b>	R= - 0,38
Время нахождения видимой платформы, с	R= - 0,28	R= - 0,31	<b>R= - 0,54</b>	<b>R= - 0,98</b>	R= - 0,19	<b>R= - 0,66</b>
Доля времени нахождения в области расположения подводной платформы, %	<b>R=0,74</b>	R=0,18	<b>R=0,76</b>	R=0,74	R=0,05	<b>R=0,57</b>

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )

Проведен корреляционный анализ между показателями этологического статуса в тесте «открытое» поле и показателями адаптивного иммунитета. Как видно из таблицы 22, имеется сильная отрицательная связь между горизонтальной активностью и абсолютным количеством АОК в селезенке, количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 20 сутки эксперимента, средней силы положительная связь с абсолютным количеством АОК в селезенке, количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 30 сутки. Присутствует средней силы положительная связь между исследовательской активностью и абсолютным количеством АОК в селезенке на 10 сутки, сильная положительная связь на 20 сутки, средней силы положительная связь на 30 сутки эксперимента (таблица 23). Продемонстрирована средней силы отрицательная связь между количеством фекальных болюсов и абсолютным количеством АОК в селезенке на 10 сутки, средней силы отрицательная связь с количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 10 сутки, сильная отрицательная связь на 20 сутки (таблица 24).

Итак, изменения горизонтальной, исследовательской активности, фекальных болюсов при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, в определенной мере, связаны со снижением показателей адаптивного иммунитета. Следовательно, признаки тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательской активности нарастают по мере угнетения Th2-зависимого иммунного ответа.

Таблица 22 - Корреляционная матрица между горизонтальной активностью (количество актов) в тесте «открытое» поле и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели / срок наблюдения	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R=0,16	R=0,11	R=0,16
АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	R=0,36	<b>R= - 0,79</b>	<b>R=0,68</b>
АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	R= - 0,45	<b>R= - 0,70</b>	<b>R=0,62</b>
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)			

Таблица 23 - Корреляционная матрица между исследовательской активностью (количество актов) в тесте «открытое» поле и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели / срок наблюдения	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R=0,34	R=0,12	R=0,05
АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	<b>R=0,69</b>	<b>R=0,90</b>	<b>R=0,69</b>
АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	R=0,55	R= - 0,29	R=0,71
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)			

Таблица 24 - Корреляционная матрица между количеством фекальных болюсов (количество актов) в тесте «открытое» поле и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели / срок наблюдения	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R= - 0,25	R= - 0,41	R= - 0,26
Количество АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	<b>R= - 0,54</b>	R= - 0,37	R= - 0,49
Количество АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	<b>R= - 0,59</b>	<b>R= - 0,71</b>	R= - 0,37
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)			

Проведен корреляционный анализ между показателями когнитивной функции животных в водном «лабиринте» Морриса и показателями адаптивного иммунитета (таблица 25).

Показано наличие средней силы отрицательной связи между длиной траектории поиска скрытой платформы и интенсивностью реакции ГЗТ на 20 сутки в четвертый день проведения методики, сильной отрицательной связи на 30 сутки в первый и второй дни проведения методики, средней силы отрицательной связи на 30 сутки в третий и четвертый дни проведения методики. Как видно, имеется средней силы отрицательная связь между длиной траектории поиска скрытой платформы и абсолютным количеством АОК в селезенке на 20 сутки в третий и четвертый дни проведения методики, на 30 сутки со второго по четвертый дни проведения методики.

В таблице 26 продемонстрировано наличие сильной отрицательной связи между временем нахождения видимой платформы и интенсивностью реакции ГЗТ на 20 сутки эксперимента. Имеется средней силы отрицательная связь с абсолютным количеством АОК в селезенке на 10, 20 и 30 сутки эксперимента, средней силы отрицательная связь с количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 10 и 20 сутки эксперимента. Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы имеет сильную положительную

связь с интенсивностью реакции ГЗТ на 20 и 30 сутки эксперимента, сильную положительную связь с абсолютным количеством АОК в селезенке, количеством АОК в пересчете на ядродержащие клетки селезенки на 10 сутки эксперимента.

Таблица 25 - Корреляционная матрица между показателями адаптивного иммунитета и длиной траектории нахождения платформы при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	ГЗТ, мл			АОК, $\cdot 10^4$ ед.		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Длина траектории, 1 день, м	R=0,35	R= - 0,17	<b>R= - 0,84</b>	R=0,16	R= - 0,25	R= - 0,28
Длина траектории 2 день, м	R=0,40	R= - 0,30	<b>R= - 0,75</b>	R=0,14	R= - 0,43	<b>R= - 0,56</b>
Длина траектории 3 день, м	R=0,38	R= - 0,36	<b>R= - 0,50</b>	R=0,18	<b>R= - 0,57</b>	<b>R= - 0,55</b>
Длина траектории 4 день, м	R= - 0,25	<b>R= - 0,46</b>	<b>R= - 0,58</b>	R= - 0,51	<b>R= - 0,69</b>	<b>R= - 0,69</b>
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )						

Таблица 26 - Корреляционная матрица между показателями теста на зрительное восприятие, теста без платформы и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Показатели	Время нахождения видимой платформы, с			Доля времени нахождения в области расположения подводной платформы, %		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R=0,33	<b>R= - 0,89</b>	R=0,26	R=0,38	<b>R=0,98</b>	<b>R=0,87</b>
АОК в селезенке, $\cdot 10^4$ ед.	<b>R= - 0,67</b>	<b>R= - 0,65</b>	<b>R= - 0,57</b>	<b>R=0,82</b>	R=0,26	R=0,08
АОК в селезенке, $\cdot 10^6$ ЯСК	<b>R= - 0,53</b>	<b>R= - 0,68</b>	R= - 0,45	<b>R=0,78</b>	R=0,21	R= - 0,07
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )						

Итак, изменения длины траектории нахождения скрытой платформы, времени нахождения видимой платформы и доли времени нахождения животного в области расположения подводной платформы, в определенной мере обусловлены

снижением показателей адаптивного иммунитета. Следовательно, признаки снижения долговременной памяти, снижения способности к обучению, нарушения пространственной ориентации нарастают по мере угнетения Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

### **3.1.2. Этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

#### **3.1.2.1. Этологический статус при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

При проведении анализа поведения животных в тесте «открытое поле» на 10 сутки десинхроноза не обнаружено отличий от данных группы стандартного фиксированного светодиодного освещения (таблица 27). На 20 сутки отмечено снижение горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности, увеличение количества фекальных болюсов. На 30 сутки эксперимента снижается горизонтальная и исследовательская активность, повышается количество фекальных болюсов по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения.

Таким образом, горизонтальная и исследовательская активность снижаются на 20 сутки и 30 сутки наблюдения, вертикальная активность снижается на 20 сутки, количество фекальных болюсов увеличивается на 20 суток и 30 сутки, количество актов груминга значимо не изменяется во все сроки наблюдения. При оценке показателей этологического статуса в динамике 10-30 суток десинхроноза отмечено достоверное снижение горизонтальной активности на 20 сутки и 30 сутки по сравнению с 10 сутками. Количество фекальных болюсов повышается на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками эксперимента.

Таблица 27 - Показатели теста «открытое поле» при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
ГА, количество актов	28,67±2,20	33,00±4,58	34,33±5,06	24,75±1,98 * #	31,33±2,49	22,00±2,03 * #
ВА количество актов	2,67±0,42	1,67±0,21	3,67±0,76	1,75±0,31 *	2,67±0,22	2,33±0,42
ИА, количество актов	5,33±0,76	4,46±0,42	6,00±0,97	2,25±0,31 *	3,67±0,56	2,00±0,37 *
ГР количество актов	3,00±0,37	3,00±0,73	3,67±0,76	3,00±1,31	1,33±0,21	1,33±0,56
ФБ, количество актов	6,00±0,97	7,33±0,21	5,67±0,56	7,25±0,56 *	5,00±0,73	10,67±0,56 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФСДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО. ГА – горизонтальная активность, ВА – вертикальная активность, ИА – исследовательская активность, ГР – груминг, ФБ - фекальные болюсы						

На 20 сутки снижение горизонтальной активности в сочетании с повышением числа фекальных болюсов, как было отмечено ранее в главе 3.1.1.1., может трактоваться как состояние тревоги. В данной ситуации снижение горизонтальной активности сочетается со снижением показателей исследовательской и вертикальной активности, что указывает на угнетение ориентировочно-исследовательского поведения. Снижение горизонтальной

активности на 20 сутки по сравнению с 10 сутками также отражает угнетение ориентировочно-исследовательского поведения. На 30 сутки снижение горизонтальной активности и увеличение количества фекальных болюсов указывают на состояние тревоги. Сочетание снижения исследовательской и горизонтальной активности указывает на угнетение ориентировочно-исследовательского поведения.

Таким образом, анализ поведенческой активности животных в динамике экспериментального десинхроноза в условиях светодиодного освещения установил появление признаков тревоги и признаков угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 20 сутки, усиливающихся на 30 сутки.

При проведении теста со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса время поиска животными скрытой под водой платформы на 10 и 20 сутки эксперимента не отличается от группы стандартного фиксированного светодиодного освещения во все дни проведения методики (таблица 28). На 30 сутки время нахождения удлиняется во все дни проведения методики по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения. В динамике наблюдений 10-30 суток десинхроноза на 20 сутки отсутствуют достоверные различия с 10 сутками; на 30 сутки время нахождения платформы достоверно уменьшается только на четвертый день по сравнению с 10 и 20 сутками.

Ранее в главе 3.1.1.1 отмечено, что более значимым показателем оценки когнитивной способности является длина траектории, а не время поиска скрытой платформы. При исследовании длины траектории поиска скрытой платформы не обнаружено отличий от группы стандартного фиксированного светодиодного освещения на 10 сутки эксперимента (таблица 29). На 20 сутки пройденный животными путь поиска платформы увеличивается на третий и четвертый дни проведения методики. На 30 сутки длина траектории увеличивается во все дни проведения методики по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения. При оценке длины траектории поиска скрытой платформы в динамике 10-30 суток десинхроноза отмечено, что на 20 сутки

отсутствуют достоверные различия с 10 сутками, на 30 сутки – длина траектории достоверно увеличивается во все дни по сравнению с 10 и 20 сутками.

Таблица 28 - Время нахождения платформы в тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=8)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)
1 день, с	73,17±4,25	73,83±9,14	83,83±1,69	70,63±9,27	58,67±4,23	71,67±3,79 *
2 день, с	62,67±3,22	68,50±9,62	60,50±10,05	53,63±8,26	21,83±9,39	46,17±9,49 *
3 день, с	48,00±3,80	52,67±10,38	48,33±5,01	47,63±5,47	17,33±2,38	40,67±5,93 *
4 день, с	43,33±5,75	40,00±5,41	46,50±6,32	47,25±7,38	14,33±3,01	26,17±4,38 * & #
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФСДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО.						

Анализируя изменения времени и длины траектории в тесте со скрытой платформой, отметим, что способность животных к обучению на 10 сутки не страдает. Учитывая, что на 20 сутки увеличивается только длина траектории нахождения скрытой под водой платформы животным, а показатели времени не отличаются от группы контроля, то можно сделать заключение о том, что в данные сроки у животных снижается способность к обучению и нарушается пространственная ориентация, что может компенсировать скорость плавания в бассейне. На 30 сутки увеличивается как время, так и пройденный путь нахождения скрытой под водой платформы, что позволяет сделать заключение о

прогрессирующем снижении способности к обучению и нарушении пространственной ориентации.

Итак, в тесте со скрытой платформой способность животных к обучению и пространственной ориентации на 10 сутки не страдает, на 20 и 30 сутки наблюдаются признаки снижения способности к обучению и признаки нарушения пространственной ориентации.

Таблица 29 - Длина траектории поиска платформы в тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
1 день, м	21,56±1,66	19,72±0,66	20,07±2,09	21,81±0,36	21,74±1,66	26,72±0,57 * # &
2 день, м	17,94±0,93	17,43±0,54	19,06±1,40	20,68±0,69	19,45±1,04	24,06±0,90 * # &
3 день, м	14,34±1,21	16,98±1,20	14,99±1,06	18,88±0,67 *	13,32±1,08	22,57±1,68 * # &
4 день, м	13,46±1,87	12,79±0,88	12,00±1,04	14,53±0,73 *	11,56±0,35	20,18±0,69 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФСДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО.						

При проведении теста на зрительное восприятие время нахождения видимой платформы достоверно удлиняется только на 30 сутки по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения, что свидетельствует об ухудшении пространственной ориентации у животных (таблица 30). Динамика времени нахождения видимой платформы на 10-30 сутки

десинхроноза показывает его удлинение на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками.

Таблица 30 – Время нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
Время, с	49,33±5,85	56,67±5,71	44,33±8,05	58,50±4,13	55,33±4,35	72,67±7,50 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФСДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО.						

При оценке теста без платформы наблюдается уменьшение доли времени нахождения животного в той области, где располагалась подводная платформа на 20 сутки и 30 сутки (таблица 31). Это указывает на то, что животные хуже запоминали место расположения скрытой платформы по наружным ориентирам, и отражает снижение долговременной памяти при десинхронозе. При оценке доли времени нахождения животного в области расположения подводной платформы в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками.

Таким образом, по результатам тестов водного «лабиринта» Морриса можно сделать заключение о том, что при десинхронозе в условиях светодиодного освещения на 10 сутки нет нарушений когнитивной функции, на 20 сутки появляются признаки снижения способности к обучению, нарушения пространственной ориентации, дефицита долговременной памяти, прогрессирующие к 30 суткам.

Таблица 31 - Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы в тесте без платформы водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
Доля времени, %	68,00±5,80	51,67±8,49	69,33±3,90	50,75±4,14 *	66,67±8,89	49,33±3,53 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФСДО						

Итак, при проведении тестов «открытое поле» и водный «лабиринт» Морриса при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения у животных зафиксированы признаки угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 10 сутки, прогрессирующие на 20 и 30 сутки, признаки тревоги на 20 сутки, усиливающиеся на 30 сутки, признаки снижения способности к обучению, нарушения пространственной ориентации и снижения долговременной памяти на 20 сутки, прогрессирующие на 30 сутки.

### **3.1.2.2. Иммунный статус при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

#### **3.1.2.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

При исследовании количественного состава лейкоцитов в относительных величинах на 10 сутки наблюдается снижение содержания моноцитов; на 20 и 30 сутки - повышение общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных

форм, снижение лимфоцитов по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения (таблица 32).

Анализ количественного состава лейкоцитов в периферической крови в абсолютных величинах установил повышение содержания общего количества лейкоцитов на 10 и 20 сутки (таблица 33). Анализ популяционного состава лейкоцитов выявил повышение общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижение числа моноцитов в периферической крови по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения во все сроки наблюдения. На 30 сутки выявлено достоверное снижение количества лимфоцитов по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения. При анализе количественного состава лейкоцитов в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено изменений на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками.

При анализе функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе на 20 сутки зарегистрировано повышение интенсивности спонтанного НСТ-теста и активности индуцированного НСТ-теста; на 30 сутки повышается активность и интенсивность индуцированного НСТ-теста, остальные показатели не отличаются от группы сравнения (таблица 34). При анализе функциональной активности нейтрофилов в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено изменений на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками.

Таким образом, при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения установлено повышение общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижение количества моноцитов на 10, 20 и 30 сутки эксперимента, снижение количества лимфоцитов на 30 сутки, повышение НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов на 30 сутки.

Таблица 32 - Количественный состав лейкоцитов в относительных величинах в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=8)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
Эозинофилы, %	0,5±0,01	1,00±0,01	0,5±0,01	0	0	0
Нейтрофилы п/ядерные, %	5,42±1,59	6,15±1,31	6,40±1,20	4,39±0,24	5,72±0,88	4,82±1,33
Нейтрофилы с/ядерные, %	45,58±5,89	53,58±3,09	45,34±0,27	58,96±2,14 *	48,61±1,55	57,24±2,22 *
Нейтрофилы, всего, %	51,00±6,69	59,73±2,40	51,74±1,17	63,35±1,96 *	54,33±0,89	62,06±1,54 *
Лимфоциты, %	39,90±7,06	35,24±3,01	42,32±1,38	32,68±1,51 *	40,16±1,11	33,90±2,14 *
Моноциты, %	8,76±0,49	4,71±0,75 *	5,77±0,20	3,97±0,60	5,51±0,78	4,04±1,03
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой СФСДО						

Таблица 33 - Количественный состав лейкоцитов в абсолютных величинах в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=8)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
Лейкоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	9,49±0,78	11,10±0,47 *	9,11±0,17	10,80±0,16 *	10,23±0,10	10,20±0,26
Эозинофилы, • 10 <sup>9</sup> /л	0,05±0,03	0,1±0,01	0,05±0,01	0	0,00	0
Нейтрофилы п/ядерные, • 10 <sup>9</sup> /л	0,48±0,14	0,66±0,14	0,59±0,12	0,47±0,02	0,59±0,09	0,47±0,13
Нейтрофилы с/ядерные, • 10 <sup>9</sup> /л	4,10±0,21	5,94±0,45 *	4,13±0,81	6,36±0,23 *	4,97±0,18	5,86±0,36 *
Нейтрофилы всего, • 10 <sup>9</sup> /л	4,58±0,29	6,60±0,31 *	4,72±0,19	6,83±0,21 *	5,56±0,10	6,33±0,25 *
Лимфоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	4,06±1,03	3,96±0,44	3,84±0,05	3,53±0,18	4,12±0,15	3,46±0,25 *
Моноциты, • 10 <sup>9</sup> /л	0,82±0,05	0,51±0,06 *	0,53±0,03	0,43±0,07 *	0,55±0,07	0,40±0,09 *
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой СФСДО						

Таблица 34 - Показатели функциональной активности нейтрофилов в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=8)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
Активность фагоцитоза, %	28,67±1,64	30,67±0,76	32,67±2,31	30,33±0,56	27,33±1,52	26,75±1,47
Интенсив. фагоцитоза, у.е.	1,03±0,06	1,06±0,04	1,00±0,06	1,02±0,04	1,05±0,05	0,99±0,05
Фагоцитар. число, у.е.	3,60±0,12	3,44±0,06	3,00±0,27	3,36±0,16	3,86±0,16	3,30±0,33
НСТ-тест спонт., активность, %	41,33±1,28	42,33±1,91	42,00±2,03	43,67±3,94	41,67±1,38	44,25±1,70
НСТ-тест спонт., интенсив., у.е.	1,53±0,02	1,49±0,07	1,52±0,19	1,70±0,07 *	1,69±0,05	1,76±0,03
НСТ-тест индуцир., активность, %	77,00±2,98	78,00±2,28	75,33±4,26	84,33±4,10 *	74,67±2,20	86,00±1,87 *
НСТ-тест индуцир., интенс., у.е.	1,66±0,09	1,52±0,10	1,62±0,16	1,64±0,09	1,61±0,02	1,89±0,06 *
Функц. резерв (актив. НСТ-теста)	1,88±0,11	1,86±0,12	1,79±0,03	1,98±0,14	1,81±0,10	1,88±0,11
Функц. резерв (интенс. НСТ-теста)	1,09±0,05	1,04±0,11	1,10±0,09	0,97±0,08	0,96±0,03	1,08±0,05
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой СФСДО						

### 3.1.2.2.2. Показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

При исследовании адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения отмечено снижение интенсивности реакции ГЗТ на 20 и 30 сутки эксперимента по сравнению с данными группы стандартного фиксированного светодиодного освещения (таблица 35). Наблюдается уменьшение абсолютного количества АОК в селезенке и количества АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 20 и 30 сутки эксперимента. Полученные данные косвенно указывают на депрессию Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. При оценке показателей Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа в динамике 10-30 суток десинхроноза отмечено снижение интенсивности ГЗТ и количества АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, отмечается снижение всех показателей на 30 сутки по сравнению с 10 сутками.

Таблица 35 - Показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=14)	Группа 5 ДЕССДО (n=12)	Группа 3 СФСДО (n=14)	Группа 5 ДЕССДО (n=16)	Группа 3 СФСДО (n=12)	Группа 5 ДЕССДО (n=14)
ГЗТ, мл	0,44±0,02	0,39±0,01	0,41±0,02	0,30±0,03 * #	0,42±0,03	0,34±0,03 * #
АОК, • 10 <sup>4</sup> ед.	33,48±2,20	30,71±5,93	31,16±2,83	25,79±1,36 *	31,29±2,42	22,61±2,02 * #
АОК, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	346,64±36,39	360,01±42,80	323,04±23,13	281,98±38,19 * #	319,07±33,13	244,21±34,66 * #
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой СФСДО; # – значимые (p<0,05) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО						

Механизм депрессии адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения может быть обусловлен теми же факторами, что и при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения: лимфоцитопенией, развивающейся при участии повышения концентрации кортизола в периферической крови, возможной дизрегуляцией иммунного ответа с участием цитокинов, дефицитом эндогенного мелатонина и снижением его концентрации в периферической крови.

### **3.1.2.2.3. Концентрация некоторых цитокинов в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

При исследовании концентрации цитокинов в периферической крови установлено снижение концентрации ИФН- $\gamma$  на 30 сутки по сравнению с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения (таблица 36). Концентрация ИЛ-4 снижается на 20 и 30 сутки эксперимента. При оценке концентрации цитокинов в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено достоверных отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки отмечено снижение концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в периферической крови по сравнению с 10 и 20 сутками. Снижение концентрации в периферической крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  при десинхронозе в условиях светодиодного освещения, так же, как и при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, имеет значение в снижении количества лимфоцитов, т.к. они являются факторами роста для лимфоцитов

Результаты корреляционного анализа между концентрацией ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 и показателями адаптивного иммунитета представлены в таблице 37. Как видно из таблицы, имеется сильная положительная связь между концентрацией ИФН- $\gamma$  и интенсивностью реакции ГЗТ на 20 сутки эксперимента. Отмечено наличие сильной положительной связи между концентрацией ИЛ-4 и абсолютным количеством АОК в селезенке на 10 сутки, средней силы положительная связь на 30 сутки. Отмечено присутствие сильной положительной связи между

концентрацией ИЛ-4 и количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки. Итак, интенсивность реакции ГЗТ снижается по мере снижения концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови. Абсолютное количество АОК в селезенке и количество АОК в пересчете на ЯСК селезенки снижаются по мере снижения концентрации ИЛ-4 в периферической крови.

Таблица 36 - Концентрация цитокинов в периферической крови морских свинок при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=8)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	10,46 $\pm$ 2,31	8,77 $\pm$ 1,82	8,30 $\pm$ 3,75	7,32 $\pm$ 0,77	6,38 $\pm$ 1,70	3,47 $\pm$ 0,37 * # &
ИЛ-4, пг/мл	23,20 $\pm$ 5,98	20,58 $\pm$ 4,60	21,63 $\pm$ 3,52	15,77 $\pm$ 2,02 *	16,57 $\pm$ 3,72	12,22 $\pm$ 1,62 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФСДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО.						

Таблица 37 - Корреляционная матрица между концентрацией ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	ИЛ-4, пг/мл			ИФН- $\gamma$ , пг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R=0,27	R=0,59	R=0,83	R=0,33	<b>R=0,72</b>	R=0,35
Количество АОК в селезенке, $\cdot 10^4$ ед.	<b>R=0,97</b>	R=0,36	<b>R=0,54</b>	R=0,29	R=0,47	R=0,21
Количество АОК в селезенке, $\cdot 10^6$ ЯСК	<b>R=0,96</b>	R=0,01	R=0,20	R=0,27	R=0,12	R=0,30
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )						

### 3.1.2.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Установлено, что при десинхронозе в условиях светодиодного освещения концентрация мелатонина в периферической крови снижается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки (таблица 38). Концентрация кортизола в периферической крови повышается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки. При проведении оценки концентрации мелатонина и кортизола периферической крови в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено достоверных отличий на 20 сутки с 10 сутками, на 30 сутки с 10 и 20 сутками.

Таблица 38 - Концентрация мелатонина и кортизола в крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 3 СФСДО (n=8)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)
Мелатонин, нг/мл	5,10±0,10	4,31±0,11 *	4,45±0,17	3,75±0,24 *	4,71±0,12	3,12±0,11 *
Кортизол, нг/мл	178,89±2,43	186,35±1,87 *	181,81±2,62	187,60±2,59 *	183,29±1,12	188,58±2,42 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой СФСДО						

Полагаем, что изменения этологического и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения так же, как и при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, в определенной мере, могут быть обусловлены снижением концентрации мелатонина и повышением концентрации кортизола в периферической крови. Для проверки гипотезы проведен корреляционный анализ.

Результаты корреляционного анализа между концентрацией мелатонина в периферической крови и показателями этологического статуса в тесте «открытое» поле представлены в таблице 39. Отмечено наличие с горизонтальной активностью средней силы положительной связи на 20 сутки и сильной положительной связи на 30 сутки. Присутствует сильная положительная связь с исследовательской активностью на 10 и 30 сутки. С вертикальной активностью имеется сильная положительная связь только на 10 сутки. Продемонстрирована средней силы отрицательная связь с количеством фекальных болюсов на 10 и 20 сутки, сильная отрицательная связь на 30 сутки.

Результаты корреляционного анализа между концентрацией кортизола в периферической крови и показателями этологического статуса в тесте «открытое» поле демонстрируют наличие средней силы отрицательной связи с исследовательской активностью на 10 и 20 сутки эксперимента. Имеется средней силы отрицательная связь с вертикальной активностью на 10 сутки, сильная отрицательная связь на 20 сутки эксперимента. Отмечено наличие средней силы положительной связи между концентрацией кортизола и количеством фекальных болюсов на 10 сутки. С количеством актов груминга продемонстрирована сильная положительная связь на 10 сутки.

Итак, изменения исследовательской активности, вертикальной активности, количества фекальных болюсов при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения, в определенной мере, обусловлены снижением концентрации мелатонина и повышением концентрации кортизола в периферической крови. Следовательно, признаки тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательской активности нарастают по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в периферической крови.

Таблица 39 – Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола и показателями теста «открытое» поле (количество актов) при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Горизонтальная активность	R= - 0,24	<b>R=0,53</b>	<b>R=0,99</b>	R=0,39	R= - 0,29	R=- 0,03
Исследовательская активность	<b>R=0,71</b>	R=0,49	<b>R=0,90</b>	<b>R= - 0,62</b>	<b>R= - 0,52</b>	R=0,09
Вертикальная активность,	<b>R=0,71</b>	R=0,06	R= - 0,09	<b>R= - 0,62</b>	<b>R= - 0,80</b>	R=0,06
Фекальные болюсы	<b>R= - 0,52</b>	<b>R= - 0,63</b>	<b>R= - 0,74</b>	<b>R=0,61</b>	R=0,12	R=0,18
Грумминг	R= - 0,71	R= - 0,59	R= - 0,41	<b>R=0,71</b>	R=0,44	R=0,25

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )

Проведен корреляционный анализ между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола в периферической крови и когнитивной функцией животных в водном «лабиринте» Морриса (таблица 40). Показано наличие средней силы отрицательной связи с длиной траектории нахождения скрытой платформы на 20 сутки эксперимента в третий и четвертый дни проведения методики, средней силы отрицательной связи на 30 сутки в первый, третий, четвертый дни проведения методики. Продемонстрирована средней силы отрицательная связь со временем нахождения видимой платформы на 10 сутки и сильная отрицательная связь на 30 сутки. Отмечено присутствие сильной положительной связи с долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 10 сутки, средней силы положительной связи на 20 и 30 сутки эксперимента.

При проведении корреляционного анализа между концентрацией кортизола периферической крови и когнитивной функцией животных в водном «лабиринте» Морриса отмечено наличие средней силы положительной связи с длиной траектории нахождения скрытой платформы на 10 сутки эксперимента в первый, третий и четвертый дни проведения методики, сильной положительной связи на

20 сутки в первый, третий и четвертый дни проведения методики, сильной положительной связи на 30 сутки на четвертый день проведения методики. Продемонстрирована средней силы положительная связь со временем нахождения видимой платформы на 10 сутки эксперимента, средней силы отрицательная связь с долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 10 сутки.

Таблица 40 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола (нг/мл) и показателями тестов водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Длина траектории, 1 день, м	R= - 0,07	R= - 0,43	<b>R= - 0,57</b>	<b>R=0,66</b>	<b>R=0,70</b>	R=0,23
Длина траектории 2 день, м	R= - 0,33	R= - 0,09	R= - 0,13	R=0,15	R=0,32	R=0,27
Длина траектории 3 день, м	R= - 0,36	<b>R= - 0,64</b>	<b>R= - 0,52</b>	<b>R=0,67</b>	<b>R=0,99</b>	R=0,24
Длина траектории 4 день, м	R= - 0,47	<b>R= - 0,69</b>	<b>R= - 0,50</b>	<b>R=0,69</b>	<b>R=0,78</b>	<b>R=0,72</b>
Время нахождения видимой платформы, с	<b>R= - 0,47</b>	R= - 0,42	<b>R= - 0,84</b>	<b>R=0,58</b>	R=0,36	R=0,15
Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы, %	<b>R=0,74</b>	<b>R=0,64</b>	<b>R=0,41</b>	<b>R= - 0,67</b>	R= - 0,23	R= - 0,25
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )						

Итак, изменения длины траектории нахождения скрытой платформы, времени нахождения видимой платформы и доли времени нахождения животного в области расположения подводной платформы, в определенной мере, обусловлены снижением концентрации мелатонина и повышением концентрации кортизола в периферической крови. Следовательно, снижение долговременной памяти, снижение способности к обучению, нарушение пространственной

ориентации нарастает по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в периферической крови.

Результаты корреляционного анализа между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола в периферической крови и показателями иммунного статуса представлены в таблице 41. Показано наличие сильной отрицательной связи между концентрацией мелатонина и общим количеством лейкоцитов на 30 сутки. Продемонстрирована сильная отрицательная связь концентрации мелатонина с общим количеством нейтрофилов, количеством сегментоядерных нейтрофилов на 30 сутки эксперимента. Интенсивность реакции ГЗТ имеет средней силы положительную связь с концентрацией мелатонина в периферической крови на 20 и 30 сутки эксперимента. Отмечено, наличие средней силы положительной связи с количеством АОК в пересчёте на  $10^6$  ядросодержащих клеток в селезенке на 20 сутки.

Результаты корреляционного анализа между концентрацией кортизола в периферической крови и показателями иммунного статуса демонстрируют присутствие средней силы положительной связи с общим количеством нейтрофилов в периферической крови, количеством сегментоядерных нейтрофилов на 10 сутки эксперимента. Показано наличие сильной отрицательной связи с количеством лимфоцитов в периферической крови на 30 сутки. Интенсивность реакции ГЗТ имеет средней силы отрицательную связь с концентрацией кортизола в периферической крови на 20 сутки. Продемонстрирована сильная отрицательная связь с абсолютным количеством АОК в селезенке на 30 сутки.

Следовательно, общее количество нейтрофилов и количество сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови повышается, депрессия Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа нарастает по мере снижения концентрации мелатонина, повышения концентрации кортизола в периферической крови. Количество лимфоцитов в периферической крови снижается по мере повышения концентрации кортизола в периферической крови.

Таблица 41 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола показателями иммунного статуса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	R= - 0,40	R=0,23	<b>R= - 0,77</b>	R=0,23	R=0,50	R=0,18
Нейтрофилы п/ядерные, $\cdot 10^9/\text{л}$	R=0,19	R=0,29	R=0,28	R=0,38	R=0,09	R=0,16
Нейтрофилы с/ядерные, $\cdot 10^9/\text{л}$	R= - 0,34	R= - 0,28	<b>R= - 0,96</b>	<b>R=0,67</b>	R=0,08	R=0,08
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	R= - 0,34	R= - 0,28	<b>R= - 0,99</b>	<b>R=0,67</b>	R=0,08	R=0,03
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	R=0,03	R=0,38	R=0,21	R= - 0,19	R= - 0,33	<b>R= - 0,72</b>
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	R=0,40	R=0,37	R=0,27	R= - 0,23	R= - 0,50	R= - 0,26
ГЗТ, мл	R=0,31	<b>R=0,57</b>	<b>R=0,52</b>	R= - 0,47	<b>R= - 0,63</b>	R= - 0,23
Количество АОК в селезенке, $\cdot 10^4$ ед.	R=0,05	R=0,28	R=0,24	R= - 0,21	R= - 0,19	<b>R= - 0,76</b>
Количество АОК в селезенке, $\cdot 10^6$ ЯСК	R=0,04	<b>R=0,59</b>	R=0,22	R= - 0,21	R= - 0,48	R= - 0,34

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )

Результаты корреляционного анализа между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола и концентрацией цитокинов в периферической крови представлены в таблице 42. Отмечено наличие средней силы положительной связи между концентрацией мелатонина и концентрацией в периферической крови ИЛ-4 на 10 сутки. Показано присутствие сильной положительной связи между концентрацией мелатонина и концентрацией ИФН- $\gamma$  периферической крови на 30 сутки эксперимента.

Продемонстрирована средней силы отрицательная связь на 20 сутки между концентрацией ИЛ-4 и концентрацией кортизола в периферической крови, сильная отрицательная связь на 30 сутки. Присутствует средней силы

отрицательная связь между концентрацией кортизола и концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 20 сутки эксперимента.

Таблица 42 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола и концентрацией цитокинов в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ИЛ-4, пг/мл	<b>R=0,42</b>	R=0,38	R=0,03	R= - 0,25	<b>R= - 0,48</b>	<b>R= - 0,76</b>
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	R=0,24	R=0,34	<b>R=0,91</b>	R= - 0,38	<b>R= - 0,52</b>	R= - 0,11
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )						

Таким образом, при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения, так же, как и при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, отмечен реципрокный характер взаимоотношений между этологическим статусом, иммунным статусом и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови. В таблице 43 показаны взаимоотношения между концентрацией мелатонина и концентрацией кортизола в периферической крови.

Таблица 43 - Корреляционная матрица между концентрацией мелатонина (нг/мл) и концентрацией кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Кортизол, нг/мл	<b>R= - 0,60</b>	<b>R= - 0,58</b>	R= - 0,38
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )			

### 3.1.2.4. Корреляция между показателями этологического и иммунного статуса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Результаты корреляционного анализа показали присутствие сильной положительной связи между концентрацией ИЛ-4 в периферической крови и горизонтальной активностью на 30 сутки эксперимента, средней силы положительной связи с исследовательской активностью на 20 сутки, сильной положительной связи на 30 сутки эксперимента (таблица 44). Продемонстрирована сильная положительная связь между концентрацией ИЛ-4 и вертикальной активностью на 30 сутки, сильная отрицательная связь с количеством фекальных болюсов на 30 сутки. Имеется средней силы положительная связь между концентрацией ИФН- $\gamma$  в и горизонтальной активностью на 10 и 20 сутки, сильная положительная связь с исследовательской активностью на 10 и 20 сутки, сильная положительная связь с вертикальной активностью на 10 сутки.

Таблица 44 - Корреляционная матрица между концентрацией ИЛ-4, концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и показателями теста «открытое» поле (количество актов) при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	ИЛ-4, пг/мл			ИФН- $\gamma$ , пг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Горизонтальная активность	R=0,69	R=0,47	<b>R=0,85</b>	<b>R=0,59</b>	<b>R=0,64</b>	R=0,05
Исследовательская активность	R=0,06	<b>R=0,56</b>	<b>R=0,90</b>	<b>R=0,77</b>	<b>R=0,71</b>	R=0,06
Вертикальная активность,	R=0,06	R=0,25	<b>R=0,90</b>	<b>R=0,77</b>	R=0,12	R=0,04
Фекальные болюсы	R= - 0,39	R= - 0,13	<b>R= - 0,89</b>	R= - 0,17	R= - 0,22	R= - 0,27
Груминг	R= - 0,55	R=0,01	R=0,07	R= - 0,34	R=0,14	R=0,37
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p<0,05$ )						

Следовательно, признаки тревоги нарастают по мере снижения концентрации ИЛ-4, признаки угнетения ориентировочно-исследовательской активности нарастают по мере снижения концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в периферической крови.

Проведен корреляционный анализ между показателями когнитивной функции животных в водном «лабиринте» Морриса и концентрацией цитокинов в периферической крови. Показано наличие средней силы отрицательной связи между концентрацией ИЛ-4 и длиной траектории нахождения платформы на 20 сутки в первый, третий и четвертый дни методики, сильной отрицательной связи на 30 сутки в первый и третий дни, средней силы отрицательной связи в четвертый день проведения методики (таблица 45). Отмечено присутствие сильной отрицательной связи концентрации ИЛ-4 со временем нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие на 10 сутки, средней силы отрицательной связи на 30 сутки. Имеется сильная положительная связь с долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 30 сутки эксперимента.

Продемонстрировано наличие сильной отрицательной связи между концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и длиной траектории нахождения платформы на 20 сутки в первый день проведения методики, средней силы отрицательной связи в третий и четвертый дни проведения методики, средней силы отрицательной связи на 30 сутки во второй и четвертый дни проведения методики. Не обнаружено связи между концентрацией ИФН- $\gamma$  в периферической крови и временем нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие во все сроки эксперимента. Продемонстрирована средней силы положительная связь между концентрацией ИФН- $\gamma$  и долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 10 сутки эксперимента. Следовательно, снижение долговременной памяти нарастает по мере снижения концентрации ИЛ-4, снижение способности к обучению, нарушение пространственной ориентации нарастают по мере снижения концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в периферической крови.

Таблица 45 - Корреляционная матрица между концентрацией ИЛ-4, концентрацией ИФН- $\gamma$  (пг/мл) и показателями водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	ИЛ-4, пг/мл			ИФН- $\gamma$ , пг/мл		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Длина траектории, 1 день, м	R= - 0,19	<b>R= - 0,61</b>	<b>R= - 0,86</b>	R= - 0,17	<b>R= - 0,71</b>	R= - 0,34
Длина траектории 2 день, м	R=0,07	R= - 0,16	R= - 0,29	R= - 0,09	R= - 0,36	<b>R= - 0,40</b>
Длина траектории 3 день, м	R= - 0,17	<b>R= - 0,55</b>	<b>R= - 0,83</b>	R= - 0,05	<b>R= - 0,53</b>	R= - 0,35
Длина траектории 4 день, м	R= - 0,32	<b>R= - 0,55</b>	<b>R= - 0,47</b>	R= - 0,57	<b>R= - 0,62</b>	<b>R= - 0,41</b>
Время нахождения видимой платформы, с	<b>R= - 0,92</b>	R= - 0,33	<b>R= - 0,53</b>	R= - 0,24	R= - 0,36	R= - 0,22
Доля времени нахождения в области расположения подводной платформы, %	R=0,25	R=0,16	<b>R=0,76</b>	<b>R=0,63</b>	R=0,15	R=0,37

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ )

Проведен корреляционный анализ между показателями этологического статуса в тесте «открытое» поле и показателями адаптивного иммунитета. Как видно из таблицы 46 имеется сильная положительная связь между горизонтальной активностью и интенсивностью реакции ГЗТ на 30 сутки эксперимента, средней силы положительная связь с абсолютным количеством АОК в селезенке на 30 сутки. В таблице 47 продемонстрирована сильная положительная связь между исследовательской активностью и интенсивностью реакции ГЗТ на 10 и 20 сутки, средней силы положительная связь с абсолютным количеством АОК в селезенке на 20 сутки эксперимента. В таблице 48 показано наличие сильной положительной связи между вертикальной активностью и интенсивностью реакции ГЗТ на 20 сутки эксперимента. Продемонстрирована сильная отрицательная связь между количеством фекальных болюсов и абсолютным количеством АОК в селезенке, количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 10 и 20 сутки (таблица 49).

Таблица 46 - Корреляционная матрица между горизонтальной активностью (количество актов) и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R=0,26	R=0,33	<b>R=0,98</b>
Количество АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	R= - 0,36	R=0,12	<b>R=0,53</b>
Количество АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	R= - 0,36	R=0,23	R=0,48
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)			

Таблица 47 - Корреляционная матрица между исследовательской активностью (количество актов) и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	<b>R=0,94</b>	<b>R=0,99</b>	R=0,43
АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	R=0,20	<b>R=0,63</b>	R=0,24
АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	R=0,21	R=0,14	R=0,21
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)			

Таблица 48 - Корреляционная матрица между вертикальной активностью (количество актов) и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели / срок наблюдения	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R=0,11	<b>R=0,94</b>	R=0,43
АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	R=0,20	R=0,03	R=0,24
АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	R=0,21	R=0,06	R=0,21
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)			

Таблица 49 - Корреляционная матрица между количеством фекальных болюсов (количество актов) в тесте «открытое» поле и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели / срок наблюдения	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R= - 0,19	R= - 0,08	R= - 0,40
Количество АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	<b>R= - 0,75</b>	<b>R= - 0,86</b>	R= - 0,41
Количество АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	<b>R= - 0,74</b>	<b>R= - 0,86</b>	R= - 0,50
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)			

Итак, изменения горизонтальной, исследовательской, вертикальной активности, количества фекальных болюсов при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения, в определенной мере, связаны со снижением показателей адаптивного иммунитета. Следовательно, чувство тревоги и угнетение ориентировочно-исследовательской активности нарастает по мере угнетения Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

Проведен корреляционный анализ между показателями когнитивной функции животных в водном «лабиринте» Морриса и показателями адаптивного иммунитета. В таблице 50 продемонстрировано наличие сильной отрицательной связи между длиной траектории поиска скрытой платформы и интенсивностью реакции ГЗТ на 20 сутки в первый, третий и четвертый дни, средней силы отрицательной связи во второй день проведения методики, сильной отрицательной связи на 30 сутки во все дни проведения методики. Отмечено наличие средней силы отрицательной связи между длиной траектории поиска скрытой платформы и абсолютным количеством АОК в селезенке на 20 сутки в первый день проведения методики, сильной отрицательной связи на 30 сутки с первого по четвертый дни проведения методики.

Таблица 50 - Корреляционная матрица между показателями адаптивного иммунитета и длиной траектории нахождения платформы при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	ГЗТ, мл			АОК, •10 <sup>4</sup> ед.		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
Длина траектории, 1 день, м	R= - 0,19	<b>R= - 0,98</b>	<b>R= - 0,90</b>	R= 0,07	<b>R= - 0,67</b>	<b>R= - 0,77</b>
Длина траектории 2 день, м	R= - 0,17	<b>R= - 0,57</b>	<b>R= - 0,86</b>	R= 0,16	R= - 0,49	<b>R= - 0,72</b>
Длина траектории 3 день, м	R= - 0,11	<b>R= - 0,74</b>	<b>R= - 0,90</b>	R= 0,18	R= - 0,25	<b>R= - 0,78</b>
Длина траектории 4 день, м	R= 0,13	<b>R= - 0,92</b>	<b>R= - 0,92</b>	R= 0,06	R= - 0,24	<b>R= - 0,76</b>
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)						

В таблице 51 отмечено присутствие сильной отрицательной связи между временем нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие и абсолютным количеством АОК в селезенке на 10 и 20 сутки эксперимента, сильной отрицательной связи с количеством АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 10 сутки, слабой отрицательной связи на 30 сутки эксперимента. Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы имеет сильную положительную связь с интенсивностью реакции ГЗТ на 10 и 30 сутки эксперимента, средней силы положительную связь с абсолютным количеством АОК в селезенке на 20 сутки, сильную положительную связь на 30 сутки эксперимента (таблица 51). Итак, изменения длины траектории нахождения скрытой платформы, времени нахождения видимой платформы и доли времени нахождения животного в области расположения подводной платформы, в определенной мере, обусловлены снижением показателей адаптивного иммунитета. Следовательно, признаки снижения долговременной памяти, снижения способности к обучению, нарушения пространственной ориентации нарастают по мере угнетения Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

Таблица 51 - Корреляционная матрица между показателями теста на зрительное восприятие, теста без платформы и показателями адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Показатели	Время нахождения видимой платформы, с			Доля времени нахождения в области расположения подводной платформы, %		
	10 сутки	20 сутки	30 сутки	10 сутки	20 сутки	30 сутки
ГЗТ, мл	R= - 0,12	R= - 0,28	R=0,26	<b>R= 0,86</b>	R= 0,11	<b>R= 0,99</b>
АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	<b>R= - 0,79</b>	<b>R= - 0,84</b>	R= - 0,30	R=0,01	<b>R= 0,61</b>	<b>R= 0,78</b>
АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	<b>R= - 0,79</b>	R= - 0,42	<b>R= - 0,47</b>	R=0,01	R= 0,35	R=0,39
Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)						

Отмечено, что особенностями этологического статуса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения являются: во-первых, более поздние сроки появления признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения долговременной памяти и способности к обучению, нарушения пространственной ориентации, во-вторых, наличие связи между вертикальной активностью и концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола в периферической крови, в-третьих, меньшее количество сильных связей между показателями этологического статуса концентрацией мелатонина, концентрацией кортизола в периферической крови.

Полагаем, что изменения этологического статуса и иммунного статуса могут быть обусловлены не только развитием десинхроноза, но и действием люминесцентных и светодиодных источников света. Поэтому на следующем этапе нами проведено исследование этологического статуса и иммунного статуса при действии стандартного фиксированного искусственного освещения.

## **3.2. Этологический и иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного искусственного освещения**

### **3.2.1. Этологический и иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения**

#### **3.2.1.1. Этологический статус в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения**

Анализ поведения животных в тесте «открытое поле» при люминесцентном освещении на 10 сутки эксперимента выявил достоверное повышение горизонтальной и вертикальной активности (таблица 52). На 20 сутки исследования выявлено снижение количества актов груминга, на 30 сутки отмечается повышение горизонтальной активности и снижение количества фекальных болюсов.

Повышение горизонтальной и вертикальной активности на 10 сутки отражает исследовательскую составляющую поведения, что может свидетельствовать об активном ориентировочно-исследовательском поведении и отсутствии чувства тревоги у животных. Снижение груминга на 20 сутки интерпретируется только в сочетании с изменением других показателей, учитывая, что остальные параметры не отличаются от группы естественного освещения, можно сделать заключение о том, что у животных отсутствуют признаки тревоги, ориентировочно-исследовательское поведение не страдает. На 30 сутки сочетание повышения горизонтальной активности и снижения количества фекальных болюсов, отражающих вегетативную реакцию животного, указывают на отсутствие у животных признаков тревоги и признаков угнетения ориентировочно-исследовательского поведения.

Таблица 52 - Показатели теста «открытое поле» в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
Горизонтальная активность, количество актов	19,25±4,96	29,67±2,79 *	23,00±3,11	29,33±4,15 *
Вертикальная активность, количество актов	1,50±0,18	2,67±0,21 *	1,67±0,42	2,00±0,37
Исследовательская активность, количество актов	3,50±0,62	5,00±0,97	2,67±0,21	3,33±0,21
Грумминг, количество актов	3,37±0,46	1,67±0,42	1,33±0,21 *	2,67±0,76
Фекальные болюсы, количество актов	7,37±0,80	5,00±1,32	5,33±0,76	4,33±0,42 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ЕО				

При изучении когнитивной функции животных в тесте со скрытой платформой в водном «лабиринте Морриса» время нахождения скрытой под водой платформы на 10сутки и 20 сутки не отличается от группы естественного освещения во все дни проведения методики (таблица 53). На 30 сутки время от запуска животных в бассейн до нахождения ими платформы достоверно уменьшается со второго по четвертый дни проведения методики. При исследовании длины траектории поиска скрытой платформы не обнаружено отличий на 10 сутки и 20 сутки от группы естественного освещения во все дни проведения методики (таблица 54). На 30 сутки эксперимента отмечено уменьшение длины траектории только в четвертый день проведения методики.

Таблица 53 - Время нахождения скрытой под водой платформы в тесте со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
1 день, с	86,38±1,71	86,83±1,10	75,25±5,13	84,33±3,58
2 день, с	76,81±4,06	78,83±5,64	59,63±7,15	64,00±3,18 *
3 день, с	58,31±6,16	60,33±5,24	60,13±5,57	46,67±5,57 *
4 день, с	35,19±5,45	22,50±2,69	46,87±3,92	18,17±2,89 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ЕО				

Таблица 54 – Длина траектории нахождения скрытой под водой платформы в тесте со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
1 день, м	19,62±1,25	20,03±1,92	18,48±1,88	22,22±1,73
2 день, м	17,49±0,87	18,09±1,13	17,53±1,31	19,23±1,11
3 день, м	14,68±1,04	14,36±1,42	13,89±0,94	13,15±1,11
4 день, м	13,54±0,39	14,30±1,27	12,80±0,75	11,27±0,30

При проведении теста на зрительное восприятие время нахождения видимой платформы укорачивается на 20 сутки и 30 сутки по сравнению с группой естественного освещения (таблица 55). Это свидетельствует о лучшем восприятии объекта, освещенного искусственным источником, способствуя

улучшению пространственной ориентации по наружным ориентирам. При оценке теста без платформы доля времени нахождения животного в области расположения скрытой платформы на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки не отличается от группы естественного освещения (таблица 56).

Таблица 55–Время нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения( $M\pm m$ ).

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
Время, с	68,63±6,59	55,67±3,55	49,75±3,52 *	53,67±5,32 *
Примечание. * – значимые ( $p<0,05$ ) различия с группой ЕО				

Таблица 56–Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы в тесте без платформы в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения( $M\pm m$ )

Группы / Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
Доля времени, %	69,30±5,88	71,33±2,56	70,25±3,71	71,33±3,04

Итак, при оценке этологического статуса организма в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения у животных не обнаружено признаков тревоги, признаков угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, признаков снижения способности к обучению и долговременной памяти во все сроки эксперимента, наблюдается улучшение ориентации в пространстве на 20 и 30 сутки.

### **3.2.1.2. Иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения**

#### **3.2.1.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови и в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения**

При исследовании количественного состава различных популяций лейкоцитов в периферической крови в относительных величинах не обнаружено отличий от группы естественного освещения на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки (таблица 57). Анализ общего количества и популяций лейкоцитов в абсолютных величинах также не выявил значимых изменений при сравнении с группой естественного освещения во все сроки эксперимента (таблица 58).

Результаты оценки воздействия стандартного фиксированного люминесцентного освещения на показатели функциональной активности нейтрофилов (поглощительная способность, НСТ-редуцирующая активность) представлены в таблице 59. Как видно, статистически значимых изменений при сравнении с группой естественного освещения не обнаружено.

Таким образом, при действии стандартного фиксированного люминесцентного освещения не обнаружено изменений количественного состава лейкоцитов, функциональной активности нейтрофилов на 10, 20 и 30 сутки эксперимента.

Таблица 57 - Количественный состав лейкоцитов периферической крови в относительных величинах условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=6)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
Эозинофилы, %	0,40±0,01	0	1,00±0,01	0,5±0,01
Нейтрофилы п/ядерные, %	5,93±1,28	3,77±0,70	6,28±1,14	4,30±0,85
Нейтрофилы с/ядерные, %	49,52±4,60	46,48±6,23	45,85±4,52	48,13±2,36
Нейтрофилы, всего, %	55,45±4,81	50,26±5,90	52,14±4,89	52,45±2,55
Лимфоциты, %	38,92±4,24	44,41±5,50	41,44±5,33	42,62±2,49
Моноциты, %	5,49±0,54	5,33±0,42	5,67±0,40	4,76±0,48

Таблица 58 - Количественный состав лейкоцитов периферической крови в абсолютных величинах ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	10,56±0,55	10,97±0,39	11,22 ±0,39	10,57±0,38
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,04±0,01	0	0,11±0,03	0,05±0,01
Нейтрофилы п/ядерные, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,64±0,15	0,41±0,07	0,68±0,11	0,45±0,09
Нейтрофилы с/ядерные, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,12±0,29	5,20±0,87	5,09±0,45	5,13±0,43
Нейтрофилы всего, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,76±0,34	5,62±0,86	5,77±0,46	5,58±0,45
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,18±0,61	4,77±0,47	4,72±0,62	4,46±0,11
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,59±0,09	0,58±0,03	0,63±0,05	0,50±0,06

Таблица 59 - Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
Активность фагоцитоза, %	30,50±1,09	29,00±0,37	32,50±1,38	27,75±1,70
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,16±0,04	1,04±0,03	1,18±0,10	1,11±0,06
Фагоцитарное число, у.е.	3,79±0,14	3,60±0,11	3,65±0,30	4,10±0,32
НСТ-тест спонт., активность, %	42,00±1,54	42,67±3,39	43,25±4,95	43,00±2,38
НСТ-тест спонт., интенс., у.е.	1,38±0,02	1,42±0,04	1,45±0,12	1,40±0,10
НСТ-тест инд., активность, %	69,75±4,83	74,33±0,92	70,75±3,51	71,75±2,79
НСТ-тест инд., интенс., у.е.	1,65±0,07	1,71±0,04	1,55±0,11	1,67±0,35
Функц. резерв (актив. НСТ-теста)	1,66±0,08	1,89±0,13	1,84±0,27	1,68±0,04
Функц. резерв (интенс. НСТ-теста)	1,21±0,07	1,21±0,03	0,97±0,06	1,42±0,43

Полагаем, что свет как разновидность электромагнитного излучения оказывает воздействие не только на организм в целом, но и на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. Поэтому на следующем этапе нами проведена оценка функциональной активности нейтрофилов, выделенных из периферической крови доноров, в условиях люминесцентного освещения.

### **3.2.1.2.2. Оценка функциональной активности нейтрофилов, выделенных из периферической крови доноров, в условиях люминесцентного освещения**

При проведении оценки функциональной активности нейтрофилов отмечено, что НСТ-редуцирующая активность в индуцированном режиме возрастала после десятиминутного воздействия света люминесцентных источников освещения по сравнению с естественным освещением (таблица 60). После воздействия света люминесцентных ламп в течение двадцати минут не

обнаружено отличий от группы сравнения. При анализе данных, полученных после тридцатиминутного воздействия света, отмечено снижение биоцидных возможностей нейтрофилов по показателю активности спонтанного и индуцированного НСТ-теста.

Таблица 60 - Влияние света люминесцентных источников на функциональную активность нейтрофилов периферической крови в условиях invitro ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО	Группа 2 10 минут	Группа 3 20 минут	Группа 4 30 минут
Люминесценция лизосом, у.е	305,81±14,1	306,81±13,92	287,81±12,92	277,81±12,00
Активность лизосом, %	93,79±1,22	94,71±1,22	88,91±0,22	92,91±0,22
НСТ-тест спонт., активность, %	36,59±1,51	37,05±1,51	35,05±1,22	26,05±1,09 *
НСТ-тест спонт., интенс., у.е.	0,41±0,05	0,47±0,03	0,39±0,03	0,37±0,03
НСТ-тест инд., активность, %	60,24±1,41	67,47±1,54 *	61,47±1,00	56,47±1,20 *
НСТ-тест инд., интенс., у.е.	0,69±0,03	0,76±0,32	0,56±0,32	0,59±0,12
Активность фагоцитоза, %	57,13±1,50	62,21±1,57	51,21±1,67	53,21±1,67
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,81±0,12	1,84±0,12	1,74±0,42	1,72±0,40
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ЕО				

### 3.2.1.2.3. Адаптивный иммунитет в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения

При оценке Th1-зависимого иммунного ответа по интенсивности реакции ГЗТ и Th2-зависимого иммунного ответа по количеству АОК в селезенке в абсолютных величинах и в пересчете на ЯСК селезенки не обнаружено значимых различий по сравнению с группой естественного освещения на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки наблюдений (таблица 61).

Таблица 61 - Показатели адаптивного иммунитета в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=16)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=14)	20 сутки (n=14)	30 сутки (n=14)
Интенсивность реакции ГЗТ, мл	0,45±0,02	0,42±0,03	0,38±0,03	0,40±0,02
АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	33,93±2,44	31,68±2,49	30,63±4,78	29,52±4,60
АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	268,45±36,91	338,60±26,51	310,80±19,24	280,49±18,12

Отсутствие изменений исследуемых показателей врожденного и адаптивного иммунитета в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения не отменяет возможных изменений цитокинового профиля в крови на воздействие искусственного света. Поэтому на следующем этапе нами проведена оценка концентрации ключевых цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа, в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения.

#### **3.2.1.2.4. Концентрация некоторых цитокинов в крови в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения**

При исследовании концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в периферической крови не обнаружено значимых различий с показателями группы естественного освещения на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки эксперимента (таблица 62).

Таблица 62 - Концентрация некоторых цитокинов в крови в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	8,86 $\pm$ 2,52	8,57 $\pm$ 2,80	9,76 $\pm$ 2,17	7,15 $\pm$ 1,91
ИЛ-4, пг/мл	25,20 $\pm$ 7,49	26,24 $\pm$ 3,56	21,75 $\pm$ 1,99	18,02 $\pm$ 1,06

Таким образом, при оценке иммунного статуса у животных в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения не обнаружено значимых изменений со стороны показателей количественного состава лейкоцитов, функциональной активности нейтрофилов, Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови во все сроки эксперимента.

В условиях *in vitro* люминесцентное освещение снижает НСТ редуцирующую активность нейтрофилов периферической крови.

### **3.2.1.3. Концентрация мелатонина и кортизола в крови в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения**

При оценке концентрации мелатонина и кортизола в периферической крови при стандартном фиксированном люминесцентном освещении не обнаружено отличий от показателей группы естественного освещения во все сроки эксперимента (таблица 63).

Таким образом, в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения у животных отсутствуют признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения способности к обучению и долговременной памяти, не обнаружено значимых изменений со стороны показателей количественного состава лейкоцитов, функциональной

активности нейтрофилов, Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови, концентрации мелатонина, концентрации кортизола в периферической крови во все сроки эксперимента. Зафиксировано улучшение ориентации в пространстве на 20 и 30 сутки эксперимента. В условиях *in vitro* люминесцентное освещение снижает НСТ редуцирующую активность нейтрофилов периферической крови.

Таблица 63 - Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 2 СФЛО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=8)	30 сутки (n=6)
Мелатонин, нг/мл	5,22 $\pm$ 0,43	4,63 $\pm$ 0,16	4,34 $\pm$ 0,09	4,21 $\pm$ 0,03
Кортизол, нг/мл	171,11 $\pm$ 5,19	177,92 $\pm$ 1,71	183,08 $\pm$ 4,27	179,52 $\pm$ 3,79

### **3.2.2. Этологический и иммунный статус организма в условиях светодиодного искусственного освещения**

#### **3.2.2.1. Этологический статус в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения**

При изучении поведенческой активности в условиях действия стандартного фиксированного светодиодного освещения на 10 сутки повышается горизонтальная, вертикальная активность (таблица 64). На 20 сутки отмечено повышение горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности. На 30 сутки повышается горизонтальная, вертикальная активность, снижается число актов груминга.

Таблица 64 - Показатели теста «открытое поле» в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=6)	30 сутки (n=6)
Горизонтальная активность, количество актов	19,25±4,96	28,67±2,20 *	34,33±5,06 *	31,33±2,49 *
Вертикальная активность, количество актов	1,50±0,18	2,67±0,42 *	3,67±0,76 *	2,67±0,22 *
Исследовательская активность, количество актов	3,50±0,62	5,33±0,76	6,00±0,97 *	3,67±0,56
Груминг, количество актов	3,37±0,46	3,00±0,37	3,67±0,76	1,33±0,21 *
Фекальные болюсы, количество актов	7,37±0,80	6,00±0,97	5,67±0,56	5,00±0,73
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ЕО				

Повышение на 10 сутки и 20 сутки горизонтальной, вертикальной активности и повышение на 20 сутки исследовательской активности отражает активное ориентировочно-исследовательского поведение животных. На 30 сутки снижение количества актов груминга, на фоне высоких показателей горизонтальной и вертикальной активности в совокупности указывает на отсутствие признаков тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательского поведения.

При изучении когнитивной функции животных в тесте со скрытой платформой в водном «лабиринте Морриса» время поиска платформы на 10 сутки не отличается от группы естественного освещения (таблица 65). На 20 сутки животные находят платформу быстрее по сравнению с группой естественного освещения только на третий день проведения методики. На 30 сутки время нахождения было наименьшим по сравнению с группой естественного освещения во все дни проведения методики. При исследовании длины траектории поиска

скрытой платформы не обнаружено отличий от группы естественного освещения на 10 суток, 20 суток и 30 суток во все дни проведения методики (таблица 66). При проведении теста на зрительное восприятие время нахождения видимой платформы уменьшается по сравнению с группой естественного освещения на 10 суток, 20 суток и 30 суток (таблица 67). При оценке теста без платформы доля времени нахождения животного в той области, где располагалась скрытая платформа на 10 суток, 20 суток и 30 суток не отличается от группы естественного освещения (таблица 68).

Таким образом, при изучении этологического статуса организма в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения у животных отсутствуют признаки тревоги, признаки угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, признаки снижения способности к обучению и долговременной памяти, во все сроки эксперимента, зафиксировано улучшение ориентации в пространстве во все сроки эксперимента.

Таблица 65 - Время нахождения скрытой под водой платформы в тесте со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 суток (n=6)	20 суток (n=6)	30 суток (n=6)
1 день, с	86,38±1,71	73,17±4,25	83,83±1,69	58,67±4,23 *
2 день, с	76,81±4,06	62,67±3,22	60,50±10,05	21,83±9,39 *
3 день, с	58,31±6,16	48,00±3,80	48,33±5,01	17,33±2,38 *
4 день, с	35,19±5,45	43,33±5,75	46,50±6,32	14,33±3,01 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ЕО				

Таблица 66 - Длина траектории поиска скрытой платформы в тесте со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=6)	30 сутки (n=6)
1 день, м	19,62±1,25	21,56±1,66	20,07±2,09	21,74±1,66
2 день, м	17,49±0,87	17,94±0,93	19,06±1,40	19,45±1,04
3 день, м	14,68±1,04	14,34±1,21	14,99±1,06	13,32±1,08
4 день, м	13,54±0,39	13,46±1,87	12,00±1,04	11,56±0,35 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ЕО				

Таблица 67 –Время нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ ).

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=6)	30 сутки (n=6)
Время, с	68,63±6,59	49,33±5,85 *	44,33±8,05 *	55,33±4,35 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ЕО				

Таблица 68 –Доля времени нахождения в области расположения подводной платформы в тесте без платформы в водном «лабиринте» Морриса в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=6)	30 сутки (n=6)
Доля времени, %	69,30±5,88	68,00±5,80	69,33±3,90	66,67±8,89

### 3.2.2.2. Иммунный статус организма в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения

#### 3.2.2.2.1. Количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови и в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения

Исследование общего количества лейкоцитов в периферической крови, а также популяционного состава лейкоцитов в относительных и абсолютных величинах у животных в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения не обнаружило статистически значимых изменений показателей во все сроки наблюдений (на 10, 20 и 30 сутки) при сравнении с группой естественного освещения (таблицы 69, 70).

При оценке функциональной активности нейтрофилов отсутствуют изменения поглотительной способности и НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки (таблица 71).

Таблица 69 - Количественный состав лейкоцитов периферической крови в относительных величинах в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=6)	30 сутки (n=8)
Эозинофилы, %	0,40±0,01	0,5±0,001	0,5±0,01	0
Нейтрофилы п/ядерные,%	5,93±1,28	5,43±1,59	6,40±1,20	5,73±0,88
Нейтрофилы с/ядерные, %	49,52±4,60	45,59±5,89	45,35±0,27	48,87±1,55
Нейтрофилы всего, %	55,45±4,81	51,01±6,68	51,75±1,17	54,59±0,99
Лимфоциты, %	38,92±4,24	39,91±7,06	42,33±1,38	39,90±1,26
Моноциты, %	5,49±0,54	8,77±0,49	5,77±0,20	5,51±0,78

Таблица 70 - Количественный состав лейкоцитов периферической крови в абсолютных величинах в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=6)	30 сутки (n=8)
Лейкоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$	10,56 $\pm$ 0,55	9,49 $\pm$ 0,78	9,11 $\pm$ 0,17	10,23 $\pm$ 0,10
Эозинофилы, $\bullet 10^9/\text{л}$	0,04 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,01	0
Нейтрофилы п/ядерные $\bullet 10^9/\text{л}$	0,64 $\pm$ 0,15	0,48 $\pm$ 0,14	0,59 $\pm$ 0,12	0,59 $\pm$ 0,09
Нейтрофилы с/ядерные, $\bullet 10^9/\text{л}$	5,12 $\pm$ 0,29	4,10 $\pm$ 0,21	4,13 $\pm$ 0,81	4,99 $\pm$ 0,12
Нейтрофилы всего, $\bullet 10^9/\text{л}$	5,76 $\pm$ 0,34	4,58 $\pm$ 0,29	4,72 $\pm$ 0,19	5,58 $\pm$ 0,10
Лимфоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$	4,18 $\pm$ 0,61	4,06 $\pm$ 1,03	3,84 $\pm$ 0,05	4,09 $\pm$ 0,16
Моноциты $\bullet 10^9/\text{л}$	0,59 $\pm$ 0,09	0,82 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,07

Таблица 71 - Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО (n=8)	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки (n=6)	20 сутки (n=6)	30 сутки (n=8)
Активность фагоцитоза, %	30,50 $\pm$ 1,09	28,67 $\pm$ 1,64	32,67 $\pm$ 2,31	27,33 $\pm$ 1,52
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,16 $\pm$ 0,04	1,03 $\pm$ 0,06	1,00 $\pm$ 0,06	1,05 $\pm$ 0,05
Фагоцитарное число, у.е.	4,05 $\pm$ 0,15	3,60 $\pm$ 0,12	3,00 $\pm$ 0,27	3,86 $\pm$ 0,16
НСТ-тест спонт., активность, %	42,00 $\pm$ 1,54	41,33 $\pm$ 1,28	42,00 $\pm$ 2,03	41,67 $\pm$ 1,38
НСТ-тест спонт., интенс., у.е.	1,38 $\pm$ 0,02	1,53 $\pm$ 0,02	1,52 $\pm$ 0,19	1,69 $\pm$ 0,05
НСТ-тест инд., активность, %	69,75 $\pm$ 4,83	77,00 $\pm$ 2,98	75,33 $\pm$ 4,26	74,67 $\pm$ 2,20
НСТ-тест инд., интенс., у.е.	1,65 $\pm$ 0,07	1,66 $\pm$ 0,09	1,62 $\pm$ 0,16	1,61 $\pm$ 0,02
Функц. резерв (актив. НСТ-еста)	1,66 $\pm$ 0,08	1,88 $\pm$ 0,11	1,79 $\pm$ 0,03	1,81 $\pm$ 0,10
Функц. резерв (интенсив.НСТ-теста)	1,21 $\pm$ 0,07	1,09 $\pm$ 0,05	1,10 $\pm$ 0,09	0,96 $\pm$ 0,03

### 3.2.2.2.2. Оценка функциональной активности нейтрофилов, выделенных из периферической крови доноров, в условиях светодиодного освещения

Анализ данных, полученных после изучения лизосомальной, фагоцитарной активности и биоцидных возможностей нейтрофилов в НСТ-тесте, функционального резерва после 10-минутного, 20-минутного и 30-минутного воздействия света светодиодных источников, не выявил различий в показателях лизосомальной и фагоцитарной активности по сравнению с естественным освещением (таблица 72).

Таблица 72 - Влияние света светодиодных источников на функциональную активность нейтрофилов периферической крови в условиях invitro ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО	Группа 2 10 минут	Группа 3 20 минут	Группа 4 30 минут
Люминесценция лизосом, у.е	305,81±14,1	304,91±14,7	299,91±11,71	280,91±11,98
Активность лизосом, %	93,79±1,22	95,79±1,19	85,69±1,09	84,62±1,13
НСТ-тест спонт., активность, %	36,59±1,51	37,09±1,51	34,09±1,09	35,19±1,12
НСТ-тест спонт., интенс., у.е.	0,41±0,05	0,47±0,03	0,40±0,26	0,38±0,16
НСТ-тест инд., активность, %	60,24±1,41	60,67±1,47	61,67±1,33	57,67±1,00
НСТ-тест инд., интенс., у.е.	0,69±0,03	0,81±0,30	0,51±0,13	0,51±0,10
Активность фагоцитоза, %	57,13±1,50	61,01±1,34	53,01±1,24	60,01±1,24
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,81±0,12	1,84±0,09	1,74±0,29	1,69±0,29

### 3.2.2.2.3. Показатели адаптивного иммунитета в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения

Анализ показателей адаптивного иммунитета не обнаружил значимых отличий интенсивности реакции ГЗТ на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки (таблица 73). При оценке абсолютного количества АОК и при пересчете на ЯСК селезенки

отсутствуют достоверные отличия от группы естественного освещения во все сроки эксперимента.

Таблица 73- Показатели адаптивного иммунитета в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО n=16	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки n=14	20 сутки n=14	30 сутки n=12
ГЗТ, мл	0,45±0,02	0,44±0,02	0,41±0,02	0,42±0,03
АОК в селезенке, • 10 <sup>4</sup> ед.	33,93±2,44	33,48±2,20	31,16±2,83	31,29±2,42
АОК в селезенке, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	268,45±36,91	346,64±36,39	323,04±23,13	319,07±33,13

#### 3.2.2.2.4. Концентрация некоторых цитокинов в крови в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения

Анализ исследования концентрации ИЛ-4 и ИФН-γ в периферической крови не обнаружил значимых различий с группой естественного освещения на 10 сутки, 20 сутки, 30 сутки (таблица 74).

Таблица 74 – Концентрация некоторых цитокинов в крови в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО n=6	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки n=6	20 сутки n=6	30 сутки n=8
ИФН-γ, пг/мл	8,86±2,52	10,46±2,31	8,30±3,75	6,38±1,70
ИЛ-4, пг/мл	25,20±7,49	23,20±5,98	21,63±3,52	16,57±3,72

Таким образом, при оценке иммунного статуса у животных в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения не обнаружено значимых изменений со стороны показателей количественного состава лейкоцитов, функциональной активности нейтрофилов, Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови во все сроки эксперимента.

### 3.2.2.3. Концентрация мелатонина и кортизола в крови в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения

При исследовании концентрации мелатонина и кортизола в периферической крови не обнаружено отличий от группы естественного освещения во все сроки эксперимента (таблиц 75).

Таблица 75 – Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови при стандартном фиксированном светодиодном освещении ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 ЕО n=6	Группа 3 СФСДО		
		10 сутки n=6	20 сутки n=6	30 сутки n=8
Мелатонин, нг/мл	5,22 $\pm$ 0,43	5,10 $\pm$ 0,10	4,45 $\pm$ 0,17	4,71 $\pm$ 0,12
Кортизол, нг/мл	171,11 $\pm$ 5,19	178,89 $\pm$ 2,43	181,81 $\pm$ 2,62	183,29 $\pm$ 1,12

Таким образом, у животных в условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения отсутствуют признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, не обнаружено значимых изменений со стороны показателей количественного состава лейкоцитов, функциональной активности нейтрофилов, Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ , концентрации мелатонина, концентрации кортизола в крови во все сроки эксперимента, отмечено улучшение ориентации в пространстве во все сроки эксперимента.

При сравнительной оценке этологического статуса в условиях стандартного фиксированного люминесцентного и светодиодного освещения отмечено, что особенностями этологического в условиях светодиодного освещения являются более ранние сроки улучшения пространственной ориентации по наружным ориентирам, а именно на 10 сутки.

### **3.3. Влияние мелатонина на этологический и иммунный статус организма при экспериментальном десинхронозе в условиях искусственного освещения**

#### **3.3.1. Влияние мелатонина этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

##### **3.3.1.1. Влияние мелатонина на этологический статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

На фоне введения мелатонина в тесте «открытое поле» выявлено достоверное повышение горизонтальной активности, урежение актов дефекации на 10 сутки по сравнению с данными в группе десинхроноза (таблица 76). На 20 сутки повышается горизонтальная и вертикальная активность в сочетании со снижением количества фекальных болюсов. На 30 сутки отмечено повышение горизонтальной, исследовательской активности, количества актов груминга и снижение количества фекальных болюсов.

Таким образом, горизонтальная активность повышается, количество фекальных болюсов снижается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки, вертикальная активность повышается на 20 сутки, исследовательская активность и число актов груминга повышаются на 30 сутки. Совокупность выявленных особенностей поведения на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки свидетельствует об отсутствии у животных признаков тревоги, признаков угнетения ориентировочно-исследовательского поведения. При оценке показателей этологического статуса в динамике 10-30 суток на фоне введения мелатонина отмечено повышение вертикальной активности на 30 сутки по сравнению с 10 сутками, повышение числа актов груминга на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками. Горизонтальная, исследовательская активность, количество фекальных болюсов в динамике наблюдений не изменяются.

Таблица 76 – Влияние мелатонина на показатели теста «открытое поле» при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
ГА, количество актов	30,67±3,90	61,00±0,97 *	50,75±5,80	63,67±7,35 *	19,50±2,96	66,67±10,50 *
ВА, количество актов	2,00±0,37	1,83±0,31	1,50±0,19	2,33±0,21 *	2,25±0,49	2,67±0,21 #
ИА, количество актов	2,00±0,37	1,67±0,21	1,25±0,16	2,00±0,37	1,50±0,19	2,33±0,56 *
ГР, количество актов	3,33±0,21	2,33±0,22	1,75±0,31	2,67±0,21	2,00±0,46	5,67±0,09 * # &
ФБ, количество актов	7,33±0,21	5,00±0,37 *	8,00±1,28	4,33±1,17 *	8,25±0,86	4,00±0,37 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО+МТ. ГА – горизонтальная активность, ВА – вертикальная активность, ИА – исследовательская активность, ГР – груминг, ФБ - фекальные болюсы						

При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения отмечено, что на фоне введения мелатонина горизонтальная активность повышается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки, исследовательская активность восстанавливается на 20 сутки и 30 сутки, число актов груминга повышается на 20 сутки и 30 сутки, количество фекальных болюсов восстанавливается на 20 сутки и 30 сутки. Таким образом, применение

экзогенного мелатонина при десинхронозе в условиях экспериментального десинхроноза у лабораторных животных устраняет признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения во все сроки эксперимента.

При проведении теста со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса время, затраченное на поиск животными скрытой под водой платформы, не отличается от группы десинхроноза на 10 сутки эксперимента во все дни проведения методики (таблица 77). На 20 и 30 сутки животные находят платформу быстрее во все дни по сравнению с показателями группы десинхроноза. В динамике наблюдений 10-30 суток на фоне введения мелатонина время нахождения скрытой под водой платформы на 20 сутки уменьшается по сравнению с 10 сутками в первый и четвертый дни проведения методики; на 30 сутки - уменьшается в первый, третий и четвертый дни по сравнению с 10 сутками, в четвертый день по сравнению с 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения отмечено восстановление времени нахождения платформы на 20 сутки и 30 сутки во все дни проведения методики.

При исследовании длины траектории поиска скрытой платформы на 10 сутки эксперимента не обнаружено отличий от группы десинхроноза (таблица 78). На 20 и 30 сутки длина траектории укорачивается во все дни проведения методики по сравнению с группой десинхроноза. При оценке длины траектории поиска платформы в динамике наблюдений 10-30 суток на фоне введения мелатонина не обнаружено достоверных отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения отмечено восстановление длины траектории поиска платформы на 20 и 30 сутки во все дни проведения методики. Как было отмечено ранее в главе 3.1.1.1., способность животных к обучению и пространственной ориентации на 10 сутки не страдала. Анализируя изменения параметров теста со скрытой платформой на 20 и 30 сутки, отмечаем, что применение мелатонина улучшает способность к обучению и пространственную ориентацию.

Таблица 77 - Влияние мелатонина на время нахождения лабораторными животными скрытой под водой платформы при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
1 день, с	78,83±5,84	81,67±5,27	81,37±2,29	69,67±6,43 * #	76,13±5,54	62,17±9,00 * #
2 день, с	75,00±6,80	62,67±8,72	78,00±4,81	51,00±8,67 *	65,28±5,63	49,50±9,54 *
3 день, с	62,17±8,88	58,33±6,16	72,88±9,64	40,67±7,70 *	51,38±7,86	36,00±4,25 * #
4 день, с	51,67±4,51	44,67±4,66	50,14±4,94	30,67±3,75 * #	23,13±1,85	17,17±2,05 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО+МТ.						

Таблица 78 - Влияние мелатонина на длину траектории поиска животными скрытой платформы при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
1 день, м	19,90±0,54	19,56±0,22	22,66±0,64	19,94±0,39 *	25,62±0,76	22,10±0,43 *
2 день, м	17,43±0,23	17,28±0,28	21,21±0,77	17,15±0,84 *	21,75±1,49	16,12±0,82 *
3 день, м	15,35±1,55	13,76±0,68	21,12±0,38	13,32±1,06 *	21,18±0,50	12,77±1,02 *
4 день, м	14,24±1,19	12,53±0,84	14,94±0,82	12,21±0,50 *	18,34±0,81	11,07±0,61 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО						

При проведении теста на зрительное восприятие на фоне введения мелатонина время нахождения видимой платформы достоверно укорачивается на 20 сутки и 30 сутки по сравнению с группой десинхроноза (таблица 79). Это свидетельствует об улучшении способности к пространственной ориентации в новых условиях. При оценке времени нахождения видимой платформы в динамике 10-30 суток при введении мелатонина не обнаружено достоверных отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, наблюдается его достоверное укорочение на 30 сутки по сравнению с 10 сутками и 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения введение мелатонина восстанавливает время нахождения видимой платформы на 20 сутки и 30 сутки.

Таблица 79 - Влияние мелатонина на время нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие водного «лабиринта» Морриса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
Время с	69,67±9,92	52,00±3,71	73,00±7,53	47,00±3,36 *	86,00±17,44	46,67±10,42 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО+МТ						

При оценке теста без платформы на фоне введения мелатонина при десинхронозе увеличивается доля времени нахождения животного в той области, где располагалась подводная платформа на 20 сутки и 30 сутки (таблица 80). Это указывает на то, что животные лучше запоминали место расположения скрытой платформы по наружным ориентирам. Результаты оценки доли времени нахождения животного в области расположения подводной платформы в динамике 10-30 суток десинхроноза показали ее повышение на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 сутками. По сравнению с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения применение мелатонина не оказывает влияния на долю времени нахождения животного в области расположения платформы, приводит к восстановлению данного показателя на 20 сутки и его повышению на 30 сутки эксперимента

Таблица 80 - Влияние мелатонина на долю времени нахождения животного в области расположения подводной платформы в тесте без платформы при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
Доля времени, %	56,00±2,90	53,00±2,03	53,75±2,69	64,67±2,14 * #	45,50±2,47	66,67±2,93 * #
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ.						

Таким образом, при оценке тестов водного «лабиринта» Морриса на фоне введения мелатонина при десинхронозе у животных наблюдается восстановление долговременной памяти, способности к обучению и ориентации в пространстве на 20 и 30 сутки эксперимента.

Итак, при анализе поведения в тестах «открытое поле» и водный «лабиринт» Морриса отмечено, что применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения устраняет признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения во все сроки эксперимента, восстанавливает долговременную память, способность к обучению и пространственную ориентацию на 20 и 30 сутки эксперимента.

### **3.3.1.2. Влияние мелатонина на иммунный статус при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

#### **3.3.1.2.1. Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

При исследовании количественного состава лейкоцитов в периферической крови на фоне введения мелатонина в относительных величинах не обнаружено отличий от показателей группы десинхроноза на 10 сутки (таблица 81). На 20 и 30 сутки наблюдается снижение в периферической крови количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, повышение количества лимфоцитов и моноцитов.

Отмечено, что общее количество лейкоцитов не изменяется по сравнению с группой десинхроноза (таблица 82). При оценке популяционного состава лейкоцитов в периферической крови не обнаружено отличий от показателей группы десинхроноза на 10 сутки; отмечено снижение общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, повышение количества лимфоцитов и повышение количества моноцитов на 20 сутки и 30 сутки. При анализе количественного состава лейкоцитов в динамике 10-30 суток на фоне введения мелатонина отсутствуют изменения на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки наблюдается повышение количества моноцитов по сравнению с 10 сутками и 20 сутками. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения отмечено, что применение мелатонина приводит к снижению количества сегментоядерных нейтрофилов, восстановлению количества лимфоцитов, повышению количества моноцитов в периферической крови на 20 и 30 сутки.

При оценке поглотительной способности нейтрофилов периферической крови количество фагоцитирующих нейтрофилов и способность отдельного нейтрофила к захвату частиц статистически значимо не изменяется на 10 сутки и 20 сутки (таблица 83). На 30 сутки повышается активность и интенсивность

фагоцитоза по сравнению с группой десинхроноза. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения на фоне введения мелатонина наблюдается повышение активности и интенсивности фагоцитоза на 30 сутки.

При оценке НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов периферической крови на фоне введения мелатонина не обнаружено отличий от группы десинхроноза на 10 сутки (таблица 83). На 20 сутки наблюдается снижение интенсивности индуцированного НСТ-теста. На 30 сутки отмечается снижение как спонтанного, так и индуцированного НСТ-теста по показателям активности и интенсивности. Функциональный резерв нейтрофилов, оцениваемый по приросту активности и интенсивности НСТ-теста, не отличается от показателей группы десинхроноза. При анализе функциональной активности нейтрофилов в динамике 10-30 суток на фоне применения мелатонина не обнаружено изменений на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки отмечено повышение активности фагоцитоза по сравнению с 10 сутками и 20 сутками. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения применение мелатонина приводит к восстановлению НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов на 30 сутки.

Таким образом, применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения приводит к снижению общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, восстановлению количества лимфоцитов, повышению количества моноцитов в периферической крови на 20 и 30 сутки, восстановлению НСТ-редуцирующей активности и активации поглотительной способности нейтрофилов периферической крови на 30 сутки.

Таблица 81 - Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов в периферической крови в относительных величинах при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
Эозинофилы, %	1,17±0,42	0,50±0,01	0	0	0	0
Нейтрофилы п/ядерные, %	3,37±0,49	3,76±0,66	5,32±0,10	5,18±0,21	5,71±0,76	5,06±0,57
Нейтрофилы с/ядерные, %	50,57±3,16	48,92±0,93	54,61±4,72	42,61±0,58 *	60,60±3,01	38,54±1,88 *
Нейтрофилы, всего,%	53,94±2,73	52,68±1,60	59,94±4,81	47,79±0,77 *	66,31±3,64	43,60±2,09 *
Лимфоциты, %	39,53±3,16	41,38±1,41	36,58±4,86	43,60±1,39 *	29,36±3,60	45,19±2,85 *
Моноциты, %	5,16±0,34	5,79±0,46	4,38±0,33	8,59±0,79 *	4,01±0,48	11,20±1,06 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО						

Таблица 82 - Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов в периферической крови в абсолютных величинах при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
Лейкоциты, • $10^9$ /л	11,15±0,32	10,61±0,62	10,95±0,60	10,01±0,34	9,90±0,28	9,75±0,50
Эозинофилы, • $10^9$ /л	0,05±0,02	0,05±0,01	0	0	0	0
Нейтрофилы п/ядерные, • $10^9$ /л	0,38±0,05	0,41±0,08	0,58±0,03	0,52±0,06	0,56±0,06	0,48±0,03
Нейтрофилы с/ядерные, • $10^9$ /л	5,72±0,45	5,20±0,34	6,00±0,59	4,26±0,09 *	6,00±0,33	3,75±0,24 *
Нейтрофилы всего, • $10^9$ /л	6,10±0,41	5,61±0,40	6,58±0,62	4,78±0,13 *	6,56±0,37	4,23±0,22 *
Лимфоциты, • $10^9$ /л	4,40±0,37	4,37±0,22	3,87±0,49	4,39±0,28	2,95±0,36	4,46±0,48 *
Моноциты, • $10^9$ /л	0,57±0,03	0,62±0,08	0,49±0,04	0,85±0,05 *	0,39±0,04	1,06±0,05 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО+МТ						

Таблица 83 - Влияние мелатонина на показатели функциональной активности нейтрофилов в периферической крови при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
Активность фагоцитоза, %	31,33±2,2	28,67±2,14	31,25±2,55	30,67±2,01	26,00±1,39	36,00±1,26 * # &
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,13±0,05	1,20±0,02	1,04±0,04	1,21±0,09	1,03±0,05	1,29±0,05 *
Фагоцитарное число, у.е.	3,64±0,17	4,97±0,28	3,53±0,35	3,83±0,08	4,03±0,21	4,30±0,22
НСТ-тест спонт., активность, %	43,67±2,01	43,00±2,56	45,00±4,82	41,67±1,87	47,25±1,63	37,33±2,43 *
НСТ-тест спонт., интенс., у.е.	1,55±0,15	1,33±0,06	1,63±0,04	1,32±0,17 *	1,75±0,06	1,24±0,03 *
НСТ-тест инд., активность, %	77,33±7,50	73,67±3,19	78,25±4,87	72,67±2,01	80,25±3,35	70,33±1,17 *
НСТ-тест инд., интенс., у.е.	1,76±0,06	1,72±0,07	1,79±0,08	1,69±0,12	1,81±0,04	1,64±0,06 *
Функц. резерв (активность НСТ-теста)	1,76±0,12	2,20±0,03	1,95±0,31	1,81±0,15	1,70±0,04	1,78±0,07
Функц. резерв (интенсивность НСТ-теста)	1,18±0,08	1,52±0,05	1,10±0,05	1,22±0,19	1,04±0,04	1,29±0,07
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые (p<0,05) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ; & - значимые (p<0,05) различия с 20 сутками в группе ДЕСЛО+МТ						

### **3.3.1.2.2. Влияние мелатонина на показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**

При анализе влияния мелатонина на показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения отмечено повышение интенсивности реакции ГЗТ на 20 и 30 сутки эксперимента по сравнению с показателями группы десинхроноза (таблица 84). Абсолютное количество АОК в селезенке и количества АОК в пересчете на ЯСК селезенки повышается на 20 сутки и 30 сутки. При оценке показателей Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа в динамике 10-30 суток десинхроноза отмечено достоверное повышение количества АОК в пересчете на ЯСК селезенки на 30 сутки по сравнению с 10 сутками. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения отмечено, что применение мелатонина приводит к восстановлению Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа на 20 и 30 сутки эксперимента.

Восстановление адаптивного иммунитета на фоне введения экзогенного мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения можно связать с несколькими факторами: нормализацией количества лимфоцитов, восстановлением выработки лимфоцитами цитокинов, восстановлением концентрации мелатонина и концентрации кортизола в периферической крови.

Для подтверждения данных предположений проведена серия экспериментов.

Таблица 84 - Влияние мелатонина на адаптивный иммунитет при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=16)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=12)	Группа 4 ДЕСЛО (n=16)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=16)	Группа 4 ДЕСЛО (n=16)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=14)
ГЗТ, мл	0,39±0,01	0,42±0,02	0,29±0,02	0,43±0,02 *	0,32±0,02	0,46±0,03 *
АОК, • 10 <sup>4</sup> ед.	29,91±1,97	30,53±1,57	26,71±1,99	31,60 ±2,32 *	22,92±2,00	32,12±1,93 *
АОК, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	323,26±30,76	283,77±25,68	248,13±26,22	314,75±15,53 *	238,67±15,38	340,23±17,37 *#
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые (p<0,05) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ						

### 3.3.1.2.3. Влияние мелатонина на концентрацию некоторых цитокинов в крови при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

Проведение оценки регуляции иммунного ответа на фоне введения мелатонина показало повышение концентрации в периферической крови ИЛ-4 на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки, повышение концентрации ИФН-γ на 20 сутки и 30 сутки (таблица 85). При оценке концентрации цитокинов в динамике 10-30суток десинхроноза отмечено повышение концентрации ИЛ-4 и ИФН-γ в периферической крови на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения применение мелатонина приводит к восстановлению концентрации ИЛ-4 в периферической крови на 20 сутки и ее повышению на 30 сутки эксперимента,

приводит к восстановлению концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 20 сутки и 30 сутки.

Таблица 85 - Влияние мелатонина на концентрацию цитокинов в крови при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+ МТ (n=6)
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	5,24 $\pm$ 1,65	5,34 $\pm$ 0,47	5,11 $\pm$ 0,92	8,54 $\pm$ 1,19 *	4,07 $\pm$ 0,35	9,86 $\pm$ 3,07 * #
ИЛ-4, пг/мл	16,00 $\pm$ 2,86	23,24 $\pm$ 2,72 *	15,23 $\pm$ 3,02	28,04 $\pm$ 5,47 *	14,18 $\pm$ 1,71	31,51 $\pm$ 5,57 * #
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕСЛО+МТ						

Таким образом, при оценке иммунного статуса отмечено, что применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения приводит к снижению общего количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, восстановлению количества лимфоцитов, повышению количества моноцитов в периферической крови на 20 и 30 сутки, восстановлению генерации АФК нейтрофилами и активации поглотительной способности нейтрофилов на 30 сутки, восстановлению Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, восстановлению концентрации ИЛ-4 в периферической крови на 20 сутки и ее повышению на 30 сутки эксперимента, восстановлению концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 20 и 30 сутки.

### 3.3.1.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови на фоне введения экзогенного мелатонина десинхронозе в условиях люминесцентного освещения

При исследовании концентрации мелатонина и кортизола в периферической крови на фоне введения мелатонина отмечено повышение концентрации мелатонина, снижение концентрации кортизола во все сроки эксперимента по сравнению с группой десинхроноза (таблица 86). При оценке концентрации мелатонина и кортизола в периферической крови в динамике 10-30 суток на фоне введения мелатонина отсутствуют достоверные отличия на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного люминесцентного освещения отмечено, что применение мелатонина приводит к восстановлению концентрации мелатонина на 10 сутки, ее повышению на 20 сутки и 30 сутки, приводит к восстановлению концентрации кортизола в периферической крови на 10 сутки, снижению на 20 суток и 30 суток эксперимента.

Таблица 86 - Концентрация мелатонина и кортизола в крови на фоне введения мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения ( $M \pm m$ ).

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 4 ДЕСЛО (n=6)	Группа 6 ДЕСЛО+МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+МТ (n=6)	Группа 4 ДЕСЛО (n=8)	Группа 6 ДЕСЛО+МТ (n=6)
Мелатонин, нг/мл	4,04±0,22	5,29±0,15 *	3,88±0,33	5,81±0,16 *	3,40±0,20	5,98±0,10 *
Кортизол, нг/мл	187,40±1,61	167,25±7,74 *	188,00±2,17	159,17±6,01 *	190,42±2,67	157,99±9,44 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕСЛО						

Таким образом, применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения устраняет признаки тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, частично или полностью восстанавливает способность к обучению, пространственную ориентацию, долговременную память, снижает количество сегментоядерных нейтрофилов, повышает количество лимфоцитов и количество моноцитов в периферической крови, повышает НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов, активизирует поглотительную способность нейтрофилов, повышает Th1- и Th2-зависимый иммунный ответ, повышает концентрацию ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови, снижает концентрацию кортизола в крови.

### **3.3.2. Влияние мелатонина этологический и иммунный статус организма при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

#### **3.3.2.1. Влияние мелатонина на этологический статус при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

Анализ поведения животных в тесте «открытое поле» на фоне введения мелатонина выявил достоверное повышение горизонтальной и вертикальной активности на 10 сутки эксперимента по сравнению с данными в группе десинхроноза (таблица 87). На 20 сутки исследования выявлено повышение горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности. На 30 сутки отмечено повышение показателей горизонтальной и исследовательской активности в сочетании со снижением количества фекальных болюсов. Таким образом, горизонтальная активность повышается на 10сутки, 20сутки и 30 сутки, вертикальная активность повышается на 20 сутки и 30 сутки, исследовательская активность повышается на 20 сутки и 30 сутки, количество фекальных болюсов снижается на 30 сутки. При оценке показателей этологического статуса в динамике 10-30 суток на фоне введения мелатонина не обнаружено достоверных

отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 сутками и 20 сутками. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения отмечено повышение горизонтальной активности на 10 сутки, 20сутки и 30 сутки, восстановление показателей вертикальной и исследовательской активности на 20 сутки и 30 сутки, повышение числа актов груминга и восстановление количества актов дефекации на 30 сутки.

Таблица 87 – Влияние мелатонина на показатели теста «открытое поле» при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
ГА, количество актов	33,00±4,58	54,00±5,67 *	24,75±1,98	59,00±8,29 *	22,00±2,03	62,66±6,85 *
ВА, количество актов	1,67±0,21	3,33±0,56 *	1,75±0,31	3,67±0,76 *	3,00±0,73	4,00±0,73
ИА, количество актов	3,33±0,42	4,33±0,76	2,25±0,31	5,67±0,76 *	2,00±0,37	3,67±0,55 *
ГР, количество актов	3,00±0,73	3,00±0,37	3,00±1,31	4,00±0,73	1,33±0,56	3,33±0,92
ФБ, количество актов	7,33±0,21	6,33±0,42	7,25±0,56	5,33±0,56	10,67±0,56	5,00±0,73 *
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой ДЕССДО						

Повышение на 10 сутки и горизонтальной, и вертикальной активности указывает на то, что у животных преобладает стремление к исследованию незнакомой территории над страхом, потому что горизонтальная и вертикальная активности являются составляющими ориентировочно-исследовательского поведения животных. На 20 сутки сочетание повышения показателей горизонтальной, вертикальной и исследовательской активности свидетельствует об активном ориентировочно-исследовательском поведении животных. На 30 сутки повышение горизонтальной и исследовательской активности в сочетании с низким количеством фекальных болюсов говорит об отсутствии у животных признаков тревоги, отсутствии угнетения ориентировочно-исследовательской активности.

Таким образом, применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения приводит к устранению признаков тревоги, признаков угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 20 сутки и 30 сутки эксперимента.

При проведении теста со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса время нахождения платформы не отличается от данных в группе десинхроноза на 10 сутки во все дни проведения методики (таблица 88). На 20 сутки и 30 сутки время нахождения платформы укорачивается во второй, третий и четвертый дни проведения методики, то есть животные находят платформу быстрее, чем в группе десинхроноза. В динамике наблюдений 10-30 суток на фоне введения мелатонина время нахождения скрытой под водой платформы на 20 сутки укорачивается по сравнению с 10 сутками со второго по четвертый дни проведения методики; на 30 сутки - достоверно короче со второго по четвертый дни по сравнению с 10 сутками, во второй и четвертый дни по сравнению с 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения время укорачивается на 20 сутки и 30 сутки во все дни проведения методики.

Таблица 88 - Влияние мелатонина на время нахождения скрытой под водой платформы при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
1 день, с	73,83±9,14	72,33±10,54	70,63±9,27	58,50±9,91	71,67±3,79	58,83±7,14
2 день, с	68,50±9,62	58,50±10,10	53,63±8,26	24,33±2,96 * #	46,17±9,49	16,00±4,74 * # &
3 день, с	52,67±10,38	46,00±13,94	47,63±5,47	20,33±4,55 * #	40,67±5,93	15,00±0,97 * #
4 день, с	40,00±5,41	25,33±7,83	47,25±7,38	19,50±4,14 * #	26,17±4,38	8,00±0,66 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО+МТ						

При исследовании длины траектории поиска скрытой платформы на 10 сутки эксперимента не обнаружено отличий от группы десинхроноза (таблица 89). На 20 сутки длина траектории уменьшается по сравнению с группой десинхроноза со второго по четвертый дни проведения методики. На 30 сутки животные проходят путь до платформы по наименьшей траектории во все дни проведения методики по сравнению с группой десинхроноза. При оценке длины траектории поиска скрытой под водой платформы в динамике наблюдений 10-30 суток на фоне введения мелатонина не обнаружено достоверных отличий на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения длина пройденного пути восстанавливается на 20 сутки в третий и четвертый дни проведения методики, уменьшается на 30 сутки во все дни проведения методики. Анализируя изменения параметров теста со скрытой платформой, можно сказать, что введение мелатонина на 10 сутки не влияет на

способность животных к обучению. На 20 и 30 сутки мелатонин приводит к улучшению способности к обучению, ориентации в пространстве.

Таблица 89 - Влияние мелатонина на длину траектории поиска скрытой платформы при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
1 день, м	19,72±0,66	18,87±0,90	21,81±0,36	20,20±0,61	26,72±0,57	22,33±0,70 *
2 день, м	17,43±0,54	17,03±1,09	20,68±0,69	17,54±0,63 *	24,06±0,90	17,26±0,65 *
3 день, м	16,98±1,20	15,65±0,45	18,88±0,67	14,09±0,62 *	22,57±1,68	14,58±1,53 *
4 день, м	12,79±0,88	12,64±0,80	14,53±0,73	12,35±0,42 *	20,18±0,69	11,04±0,10 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО						

При оценке теста на зрительное восприятие время нахождения видимой платформы уменьшается на 20 сутки и 30 сутки при сравнении с группой десинхроноза (таблица 90). На фоне введения мелатонина время нахождения видимой платформы в динамике 10-30 суток уменьшается на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 сутками и 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения отмечено уменьшение времени поиска видимой платформы на 20 сутки и 30 сутки эксперимента. Это свидетельствует об улучшении восприятия объекта в новых условиях и улучшении ориентации в пространстве.

Таблица 90 - Влияние мелатонина на время нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие водного «лабиринта» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
Время, с	56,67±5,71	42,67±13,88	58,50±4,13	34,00±6,97 * #	72,67±7,50	20,00±2,22 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО+МТ						

При оценке теста без платформы доля времени нахождения животного в той области, где располагалась подводная платформа увеличивается на 20 сутки и 30 сутки (таблица 91). Это указывает на то, что в условиях введения мелатонина животные лучше запоминали по наружным ориентирам место расположения скрытой платформы, что отражает улучшение состояния долговременной памяти. Исследование доли времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на фоне введения мелатонина в динамике 10-30 суток показало ее снижение на 30 сутки по сравнению с 10 сутками. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения показатель доли времени нахождения животного в области расположения платформы восстанавливается на 20 и 30 сутки эксперимента

Таким образом, при оценке параметров тестов водного «лабиринта» Морриса, можно сделать заключение, что на фоне введения мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения у животных наблюдается улучшение долговременной памяти, способности к обучению, ориентации в пространстве на 20 и 30 сутки эксперимента.

Таблица 91 - Влияние мелатонина на долю времени нахождения животного в области расположения подводной платформы в тесте без платформы при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=8)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
Доля времени, %	51,67±8,49	57,67±2,20	50,75±4,14	66,67±5,71 *	49,33±3,53	71,33±4,10 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО+МТ						

Итак, при проведении тестов «открытое поле» и водный «лабиринт» Морриса применение мелатонина при десинхронозе в условиях светодиодного освещения приводит к устранению признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, улучшению долговременной памяти, улучшению способности к обучению и ориентации в пространстве на 20сутки и 30 сутки.

### **3.3.2.2. Влияние мелатонина на иммунный статус при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

#### **3.3.2.2.1. Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов и показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения**

При исследовании количественного состава лейкоцитов в относительных величинах процентный состав лейкоцитов в периферической крови на 10 сутки не отличается от данных, полученных при десинхронозе (таблица 92). На 20 сутки в

периферической крови наблюдается повышение количества моноцитов и снижение количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм. На 30 сутки в периферической крови наблюдается повышение содержания лимфоцитов, моноцитов, снижение количества нейтрофилов за счет сегментоядерных форм по сравнению с группой десинхроноза.

Анализ количественного состава лейкоцитов в абсолютных величинах не выявил отличий на 10 сутки по сравнению с группой десинхроноза (таблица 93). На 20 и 30 сутки в периферической крови снижется общее количество нейтрофилов за счет сегментоядерных форм и повышается количество моноцитов. На 30 сутки наблюдается повышение количества лимфоцитов в периферической крови. При анализе количественного состава лейкоцитов в динамике 10-30 суток на фоне введения мелатонина обнаружено повышение количества моноцитов на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, повышение количества моноцитов на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения отмечено, что применение мелатонина приводит к снижению количества сегментоядерных нейтрофилов, повышению количества моноцитов в периферической крови на 20 суток и 30 суток, восстановлению количества лимфоцитов на 30 сутки.

При оценке функциональной активности нейтрофилов в периферической крови на фоне введения мелатонина отмечена активация поглотительной способности нейтрофилов по показателям активности и интенсивности фагоцитоза на 30 сутки эксперимента (таблица 94). При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения отмечено, что применение мелатонина приводит к повышению поглотительной способности нейтрофилов на 30 сутки эксперимента.

При оценке НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов на фоне введения мелатонина снижается НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов по показателям спонтанного и индуцированного НСТ-теста на 30 сутки (таблица 94). Функциональный резерв нейтрофилов не отличается от группы десинхроноза во

все сроки наблюдения. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения применение мелатонина приводит к НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов на 30 сутки эксперимента. При анализе функциональной активности нейтрофилов в динамике 10-30 суток десинхроноза не обнаружено изменений на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки отмечено повышение активности и интенсивности фагоцитоза по сравнению с 10 сутками.

Таким образом, применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения приводит к снижению количества сегментоядерных нейтрофилов, повышению количества моноцитов в периферической крови на 20 сутки и 30 сутки, восстановлению количества лимфоцитов, восстановлению генерации НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов, активации поглотительной способности нейтрофилов на 30 сутки.

Таблица 92 - Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов в периферической крови в абсолютных величинах при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
Эозинофилы, %	1,00±0,01	0,5±0,01	0	0,67±0,19	0	0
Нейтрофилы п/ядерные, %	6,27±1,35	4,03±1,37	4,56±0,18	7,11±1,48	4,83±1,34	4,04±0,43
Нейтрофилы с/ядерные, %	54,00±3,18	54,57±2,30	61,00±2,98	43,71±3,85 *	57,05±2,26	40,51±2,46 *
Нейтрофилы, всего	60,27±2,65	58,60±1,84	65,57±2,90	50,82±4,78 *	61,88±1,65	44,55±2,90 *
Лимфоциты, %	35,53±2,65	36,83±2,15	30,43±2,07	37,22±3,47	33,76±2,04	43,83±1,64 *
Моноциты, %	3,70±0,22	4,80±0,82	4,00±0,96	11,51±1,43 *	4,36±0,80	11,63±1,26 *
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО						

Таблица 93 - Влияние мелатонина на количественный состав лейкоцитов в периферической крови в абсолютных величинах при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
Лейкоциты, • $10^9$ /л	11,10±0,47	10,62±0,43	10,80±0,16	10,20±0,55	10,20±0,26	10,55±0,27
Эозинофилы, • $10^9$ /л	0,09±0,01	0,06±0,01	0	0,06±0,01	0	0
Нейтрофилы п/ядерные, • $10^9$ /л	0,66±0,14	0,42±0,15	0,48±0,02	0,69±0,10	0,47±0,13	0,42±0,04
Нейтрофилы с/ядерные, • $10^9$ /л	5,93±0,45	5,85±0,48	6,35±0,23	4,38±0,30 *	5,85±0,36	4,25±0,23 *
Нейтрофилы всего, • $10^9$ /л	6,59±0,31	6,27±0,43	6,83±0,22	5,07±0,31 *	6,32±0,25	4,68±0,27 *
Лимфоциты, • $10^9$ /л	3,96±0,44	3,82±0,08	3,52±0,18	3,88±0,56	3,46±0,25	4,63±0,25 *
Моноциты, • $10^9$ /л	0,51±0,06	0,52±0,10	0,43±0,07	1,21±0,21 *	0,40±0,09	1,23±0,08 * # &
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО+МТ; & - значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 20 сутками в группе ДЕССДО+МТ						

Таблица 94 - Влияние мелатонина на показатели функциональной активности нейтрофилов в периферической крови при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО +МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
Активность фагоцитоза, %	30,67±0,76	29,67±0,76	30,33±0,56	31,67±2,79	26,75±1,47	35,33±1,73 * #
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,06±0,04	1,06±0,05	1,02±0,04	1,15±0,05	0,99±0,05	1,27±0,07 * #
Фагоцитарное число, у.е.	3,44±0,06	3,59±0,25	3,36±0,16	3,82±0,45	3,30±0,33	3,61±0,12
НСТ-тест спонт., активность, %	42,33±1,91	43,00±1,93	43,67±3,94	39,33±1,28	44,25±1,70	37,00±4,12 *
НСТ-тест спонт., иненс., у.е.	1,49±0,07	1,43±0,08	1,70±0,07	1,62±0,13	1,76±0,03	1,61±0,12
НСТ-тест инд., активность, %	78,00±2,28	83,33±5,18	84,33±4,10	81,33±5,29	86,00±1,87	73,33±4,77 *
НСТ-тест инд., интенс., у.е.	1,52±0,10	1,67±0,06	1,64±0,09	1,66±0,22	1,89±0,06	1,60±0,10 *
Функц. резерв (активность НСТ-теста)	1,86±0,12	1,94±0,98	1,98±0,14	2,06±0,07	1,88±0,11	2,13±0,29
Функц. резерв интенсивность НСТ-теста)	1,04±0,11	1,19±0,05	0,97±0,08	1,06±0,17	1,08±0,05	1,01±0,04
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО+МТ						

### 3.3.2.2.2 Влияние мелатонина на показатели адаптивного иммунитета при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Анализ влияния мелатонина на показатели адаптивного иммунитета при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения показал повышение интенсивности реакции ГЗТ на 20 сутки и 30 сутки эксперимента по сравнению с группой десинхроноза (таблица 95). Отмечено повышение абсолютного количества АОК в селезенке и количества АОК в пересчёте на ЯСК селезёнки на 20 сутки и 30 сутки. При оценке показателей Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа в динамике 10-30 суток десинхроноза отмечается повышение интенсивности реакции ГЗТ на 30 сутки по сравнению с 10 сутками. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения применение мелатонина приводит к восстановлению Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа на 20 и 30 сутки.

Таблица 95 - Влияние мелатонина на адаптивный иммунитет при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=12)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=16)	Группа 5 ДЕССДО (n=16)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=16)	Группа 5 ДЕССДО (n=14)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=12)
ГЗТ, мл	0,39±0,01	0,41±0,02	0,30±0,03	0,44±0,03 *	0,34±0,03	0,49±0,02 * #
АОК, • 10 <sup>4</sup> ед.	30,71±5,93	30,97±3,76	25,79±1,36	33,39±2,03 *	22,61±2,02	34,58±3,30 *
АОК, • 10 <sup>6</sup> ЯСК	360,01±67,67	337,61±53,03	281,98±58,33	340,40±18,92 *	244,21±52,95	433,98±72,91 *
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой ДЕССДО; # – значимые (p<0,05) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО+МТ						

Таким образом, на фоне введения мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения отмечается восстановление Th1- и Th2- зависимого иммунного ответа на 20 и 30 сутки.

### 3.3.2.2.3. Влияние мелатонина на концентрацию некоторых цитокинов в крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

При проведении исследования уровня цитокинов в периферической крови на фоне введения мелатонина зарегистрировано повышение концентрации ИЛ-4 на 20 сутки и 30 сутки по сравнению с группой десинхроноза (таблица 96). Концентрация ИФН- $\gamma$  повышается на 30 сутки по сравнению с группой десинхроноза. При оценке концентрации цитокинов в динамике 10-30 суток отмечено повышение концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 30 сутки по сравнению с 10 сутками.

Таблица 96 - Влияние мелатонина на концентрацию цитокинов в крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения ( $M \pm m$ )

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	8,77 $\pm$ 1,82	6,78 $\pm$ 0,99	7,32 $\pm$ 0,77	8,65 $\pm$ 0,59	3,47 $\pm$ 0,37	9,78 $\pm$ 1,62 * #
ИЛ-4, пг/мл	20,58 $\pm$ 4,60	14,77 $\pm$ 4,66	15,77 $\pm$ 2,02	29,51 $\pm$ 4,71 *	12,22 $\pm$ 1,62	31,70 $\pm$ 4,93 * #
Примечание. * – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой ДЕССДО; # – значимые ( $p < 0,05$ ) различия с 10 сутками в группе ДЕССДО+МТ						

При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения применение мелатонина приводит к повышению концентрации ИФН- $\gamma$

в периферической крови на 30 сутки, восстановлению концентрации ИЛ-4 в периферической крови на 20 сутки и ее повышению и 30 сутки эксперимента.

### 3.3.2.3. Концентрация мелатонина и кортизола в периферической крови на фоне введения экзогенного мелатонина при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

При исследовании концентрации мелатонина и кортизола в периферической крови на фоне введения мелатонина отмечено, что концентрация мелатонина повышается, концентрация кортизола снижается на 10 сутки, 20 сутки и 30 сутки эксперимента (таблица 97). При оценке концентрации мелатонина и кортизола в периферической крови в динамике 10-30 суток на фоне введения мелатонина отсутствуют достоверные отличия на 20 сутки по сравнению с 10 сутками, на 30 сутки по сравнению с 10 и 20 сутками эксперимента. При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения концентрация мелатонина восстанавливается на 10 сутки, повышается на 20 сутки и 30 сутки.

Таблица 97 - Влияние мелатонина на концентрацию мелатонина и кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M±m)

Показатели	10 сутки		20 сутки		30 сутки	
	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)	Группа 5 ДЕССДО (n=6)	Группа 7 ДЕССДО+ МТ (n=6)
Мелатонин, нг/мл	4,31±0,11	5,16±0,08 *	3,75±0,24	5,93±0,13 *	3,12±0,11	6,52±0,20 *
Кортизол, нг/мл	186,35±1,87	160,56±19,81 *	187,60±2,59	152,64±18,59 *	188,58±2,42	143,75±6,59 *
Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой ДЕССДО.						

При сравнении с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения применение мелатонина приводит к восстановлению концентрации кортизола в периферической крови на 10 сутки, снижению его концентрации на 20 сутки и 30 сутки эксперимента.

Таким образом, применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения устраняет признаки тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, частично или полностью восстанавливает способность к обучению, пространственную ориентацию, долговременную память, снижает количество сегментоядерных нейтрофилов, повышает количество лимфоцитов и количество моноцитов в периферической крови, повышает НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов, активизирует поглотительную способность нейтрофилов, повышает Th1- и Th2-зависимый иммунный ответ, повышает концентрацию ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови, снижает концентрацию кортизола в крови.

## Заключение

В настоящее время все большее число людей находится в ситуациях, когда их привычный жизненный уклад полностью или частично перестраивается: перемещения через несколько часовых поясов за короткий промежуток времени, работа в условиях вахтовой организации труда в приполярных областях и на Крайнем Севере, работа в ночные смены или по «скользящему» графику и другие обстоятельства, частично или полностью ломающие привычный уклад жизни [81, 108, 161, 392]. Сменный труд, особенно у работников умственного труда с высокой степенью нервно-эмоционального напряжения, рассматривается как стресс-фактор, приводящий к нарушениям фазовой архитектоники циркадианной системы организма [71, 96]. Десинхроноз характеризуется нарушением соотношения фаз суточных ритмов различных физиологических систем как между собой, так и с внешними физическими и социальными датчиками времени, что влияет на продолжительность и качество сна, ведет к развитию хронической усталости, головной боли, потере внимания, ухудшению когнитивной функции, умственной деятельности, снижению способности к обучению и повышению тревожного компонента поведения [46, 81, 196, 380]. Показано, что у людей, часто попадающих в условия изменения циркадианных ритмов (пилоты международных рейсов, медицинские работники, операторы, машинисты, полицейские, обслуживающий персонал), увеличивается риск развития иммунодефицитных состояний, инфекционных, аллергических и онкологических заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, дефицита внимания и психических заболеваний [5, 7, 20, 23, 42, 53, 91, 265, 445].

В патогенезе последствий нарушений циркадианных ритмов одним из звеньев может выступать нарушение работы нейромедиаторных систем, обеспечивающих передачу нервного импульса. Дисбаланс в продукции и секреции нейромедиаторов приводит к нарушению функциональной активности нейронов [151, 361]. Еще одним звеном патогенеза может выступать дисфункция

иммунной системы. Механизмы иммунных нарушений, возникающие при десинхронозе, связаны с рассогласованием суточных биоритмов функциональной активности иммунокомпетентных клеток, среди которых основными являются пролиферация, продукция цитокинов, что приводит к дизрегуляции иммунного ответа [109, 164]. В литературе представлены единичные сведения о взаимосвязи изменений неврологического статуса и иммунного статуса при десинхронозе.

В настоящее время для профилактики и коррекции десинхроноза используются фармакологические и физиотерапевтические воздействия, направленные в основном на восстановление активности нервной и эндокринной систем [1, 69, 83,85]. Патогенетически обоснованным является применение мелатонина, поскольку вышеперечисленные последствия десинхроноза, прежде всего, связывают с дефицитом эндогенного мелатонина [348, 349, 422]. Однако механизм его влияния на этологический статус, когнитивную функцию во взаимосвязи с изменением иммунного статуса при световом десинхронозе до конца не изучен.

Для исследования закономерностей изменения этологического статуса и иммунного статуса, изучения эффектов мелатонина при десинхронозе нами использована экспериментальная модель на морских свинках. Выбор морской свинки в качестве объекта исследования обусловлен тем, что она в отличие от других, наиболее часто используемых экспериментальных животных (крысы, мыши), по образу жизни является животным с дневной активностью [340, 407, 421]. Световосприятие и цветовосприятие у морских свинок наиболее приближено аналогичным параметрам человеческого глаза, что позволяет им являться наиболее адекватным объектом для изучения свет-ассоциированных измененных состояний гомеостаза [247, 248].

При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения в тесте «открытое поле» установлено, что исследовательская активность животных снижается на 10, 20 и 30 сутки, горизонтальная активность повышается на 20 сутки и снижается на 30 сутки наблюдения, вертикальная активность значимо не изменяется во все сроки наблюдения; количество

фекальных болюсов увеличивается на 20 и 30 сутки, количество актов груминга увеличивается только на 10 сутки эксперимента. Итак, зафиксировано появление признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 10 сутки, прогрессирующих на 20 и 30 сутки.

При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения в тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса наблюдается увеличение времени нахождения животными платформы на 20 и 30 сутки эксперимента, увеличение длины траектории поиска платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. При проведении теста на зрительное восприятие отмечено увеличение времени нахождения видимой платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. В тесте без платформы уменьшается доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 10, 20 и 30 сутки эксперимента. Таким образом, у животных на 10 сутки появляются признаки дефицита долговременной памяти, на 20 сутки к ним присоединяются признаки снижения способности к обучению и нарушения пространственной ориентации, прогрессирующие на 30 сутки.

При экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения исследовательская активность животных снижается на 10, 20 и 30 сутки, горизонтальная и вертикальная активность снижаются на 20 и 30 сутки наблюдения, количество фекальных болюсов увеличивается на 20 и 30 сутки, количество актов груминга значимо не изменяется во все сроки наблюдения. Следовательно, у животных появляются признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 20 сутки, усиливающиеся на 30 сутки.

При десинхронозе в условиях светодиодного освещения в тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса наблюдается увеличение времени нахождения животными платформы на 30 сутки эксперимента, увеличение длины траектории поиска платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. При проведении теста на зрительное восприятие время нахождения видимой платформы увеличивается на 30 сутки эксперимента. В тесте без платформы уменьшается

доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 20 сутки и 30 сутки. Итак, на 10 сутки у животных отсутствуют признаки нарушения когнитивной функции, на 20 сутки появляются признаки снижения способности к обучению, снижения долговременной памяти, нарушения пространственной ориентации, прогрессирующие на 30 сутки.

При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения чувство тревоги и угнетение ориентировочно-исследовательской активности нарастают по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в периферической крови (рисунок 1).

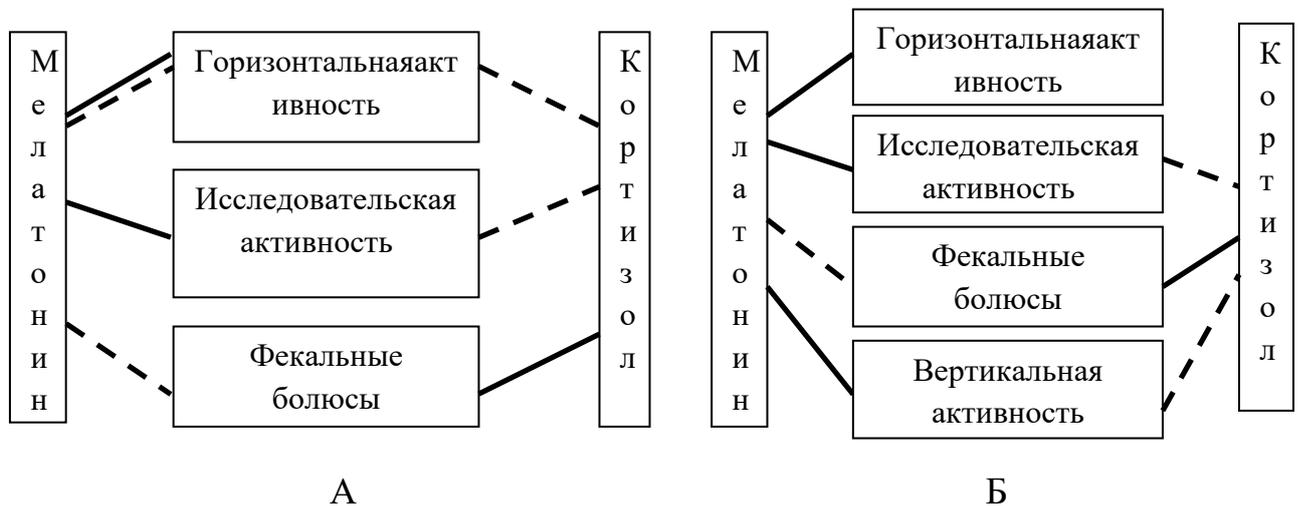


Рисунок 1 - Корреляция между показателями теста «открытое» поле и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови при экспериментальном десинхронозе в условиях искусственного освещения.

Примечание: А - люминесцентное освещение, Б - светодиодное освещение;

— положительная связь между показателями, -- отрицательная связь между показателями.

Кроме этого, снижение долговременной памяти, снижение способности к обучению, нарушение пространственной ориентации также нарастают по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в периферической крови (рисунок 2).

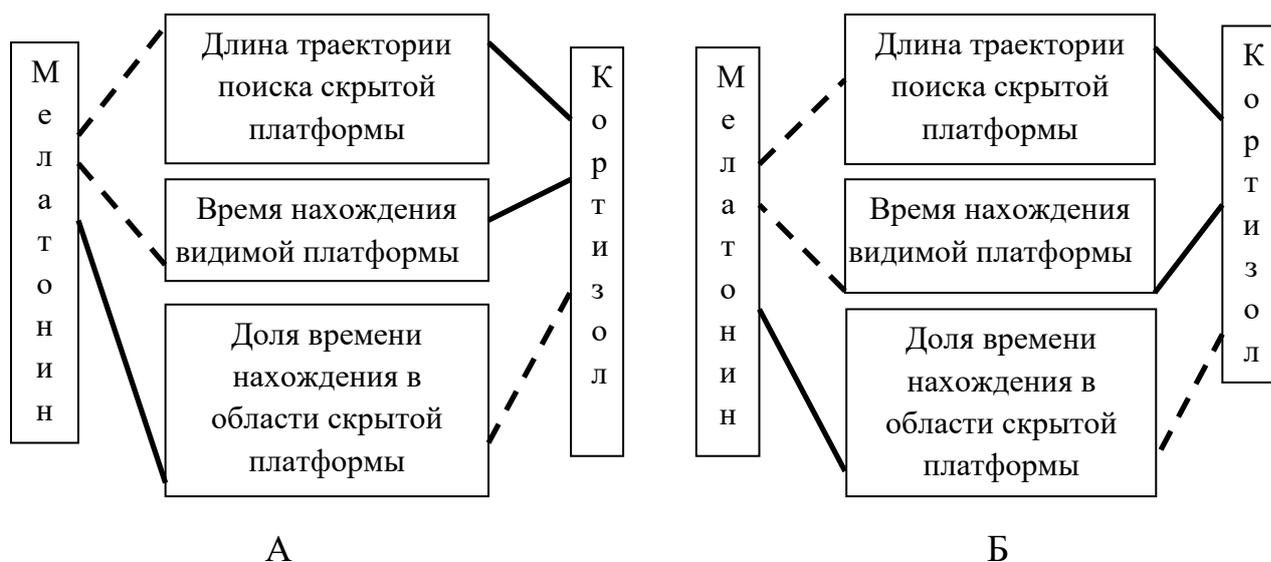


Рисунок 2- Корреляция между показателями водного «лабиринта» Морриса и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови при экспериментальном десинхронозе в условиях искусственного освещения.

Примечание: А- люминесцентное освещение, Б- светодиодное освещение;

— положительная связь между показателями, -- отрицательная связь между показателями.

Особенностью взаимосвязей между этологическим статусом и концентрациями мелатонина, кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения является наличие корреляции с вертикальной активностью, являющейся компонентом ориентировочно-исследовательского поведения животных. Данный факт отражает более выраженную зависимость изменений ориентировочно-исследовательского поведения от концентрации мелатонина и кортизола в крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения. Анализ силы и количества корреляций между показателями этологического статуса и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови установил их большее количество сильных связей при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения (таблица 98).

Таблица 98 - Количество и выраженность корреляций между показателями этологического статуса и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях искусственного освещения

Показатели	Люминесцентное освещение			Светодиодное освещение		
	слабая	средней силы	сильная	слабая	средней силы	сильная
10 сутки	0	1	3	1	10	4
20 сутки	1	2	4	0	6	4
30 сутки	0	2	11	1	3	5
Итого	1	5	18	2	19	13

Таким образом, особенностями этологического статуса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения являются, во-первых, более поздние сроки появления признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения долговременной памяти и способности к обучению, нарушения пространственной ориентации, во-вторых, наличие связи между вертикальной активностью и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови, в-третьих, меньшее количество сильных связей между показателями этологического статуса и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови.

Полагаем, что изменения этологического статуса при десинхронозе у животных являются отражением стресс-реакции. Стресс может иметь разрушительные последствия для поведения, познания и мотивации [142, 167, 336]. Лимбическая система, в том числе гиппокамп, а также ретикулярная формация контролируют проявление эмоций и ориентировочно-исследовательское поведение [27]. Полагают, что стресс-индуцированная гиперсекреция глюкокортикоидов вызывает атрофические изменения в гиппокампе через специфическое взаимодействие глюкокортикоидов с рецепторами на нейронах, что приводит к дефициту внимания и памяти [284, 398,

454]. Гормоны стресса, в частности кортизол, оказывают специфическое влияние на долговременную память: повышение их концентрации способствует формированию новых воспоминаний, ингибируя использование старой информации [242, 398]. Кортизол-индуцированное нарушение рабочей памяти связывают с активацией двух видов кортикостероидных ядерных рецепторов, которые экспрессируются в гиппокампе: I тип (минералокортикоидные), II тип (глюкокортикоидные) [169, 443]. Действие адреналина на нейроны ретикулярной формации способствует угнетению у животных ориентировочно-исследовательского поведения [254, 342].

При десинхронозе снижение концентрации мелатонина приводит к отмене его нейропротекторных и антиоксидантных эффектов в ЦНС и способствует развитию дефицита когнитивной функции [104, 320]. Снижение уровня мелатонина при десинхронозе напрямую снижает активность ГАМК-ергической системы, что вызывает недостаточность функционирования тормозных систем мозга. Снижение активности ГАМК-ергической системы может влиять на угнетение исследовательской активности и развитие тревожно-фобического состояния экспериментальных животных, снижение памяти [151].

Снижение двигательной активности и исследовательского поведения у морских свинок при десинхронозе, в том числе, связано с ингибированием дофаминовой передачи нервных импульсов в головном мозге. Длительная световая экспозиция вызывает нарушение функционирования дофаминергической системы мозга [332]. Блокада дофаминовых рецепторов или низкая продукция дофамина сопровождается выраженным снижением двигательной активности, исследовательской мотивации, нарушением памяти и внимания [264, 357, 361].

Кроме того, повышение концентрации глутамата в плазме приводит к появлению признаков тревоги при десинхронозе. Повышение концентрации глутамата в ЦНС и усиление передачи сигнала в глутаматергических синапсах нейронов гиппокампа при десинхронозе могут приводить к повышенной тревожности, угнетению процессов формирования памяти [8, 227, 240, 324].

Угнетение пространственной ориентации животных при десинхронозе может быть обусловлено нарушением функционирования системы позиционирования мозга с участием «клеток места», «клеток направления» в гиппокампе, «клеток координатной сетки» в энторинальной коре [230, 338, 341].

Таким образом, прогрессирующее усиление тревоги, угнетение ориентировочно-исследовательского поведения, снижение способности к обучению, снижение долговременной памяти, нарушение ориентации в пространстве у животных при десинхронозе можно объяснить снижением уровня мелатонина, приводящего к отмене его эффектов на межнейрональную передачу импульсов в гиппокампе с участием ГАМК, дофамина, глутамата и повышением уровня кортизола, вызывающего атрофические изменения в нейронах гиппокампа.

При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения в периферической крови повышается общее количество нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижается количество моноцитов на 20 и 30 сутки, снижается количество лимфоцитов в периферической крови на 30 сутки, повышается НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов на 30 сутки, подавляется Th1- и Th2-зависимый иммунный ответ на 20 и 30 сутки, снижается концентрация ИЛ-4 в периферической крови на 10, 20 и 30 сутки, снижается концентрация ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 30 сутки.

При экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения в периферической крови повышается общее количество лейкоцитов на 10 и 20 сутки, повышается общее количество нейтрофилов за счет сегментоядерных форм, снижается количество моноцитов на 10, 20 и 30 сутки, снижается количество лимфоцитов в периферической крови на 30 сутки, повышается НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов на 30 сутки; угнетается Th1- Th2-зависимый иммунный ответ на 20 и 30 сутки, снижается концентрация ИЛ-4 в периферической крови на 20 и 30 сутки, снижается концентрация ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 30 сутки.

При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения изменения количественного состава лейкоцитов, депрессия Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, снижение концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в периферической крови нарастают по мере повышения концентрации кортизола и снижения концентрации мелатонина в периферической крови (рисунки 3, 4).

Особенностью взаимосвязей между иммунным статусом и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения является отсутствие связей с количеством моноцитов в периферической крови. Анализ силы и количества корреляций между показателями иммунного статуса и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови установил их большее количество и выраженность при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения (таблица 99).

Таким образом, особенностями иммунного статуса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения являются, во-первых, отсутствие связи между количеством моноцитов и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови, во-вторых, меньшее количество и выраженность взаимосвязей между показателями иммунного статуса и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови.

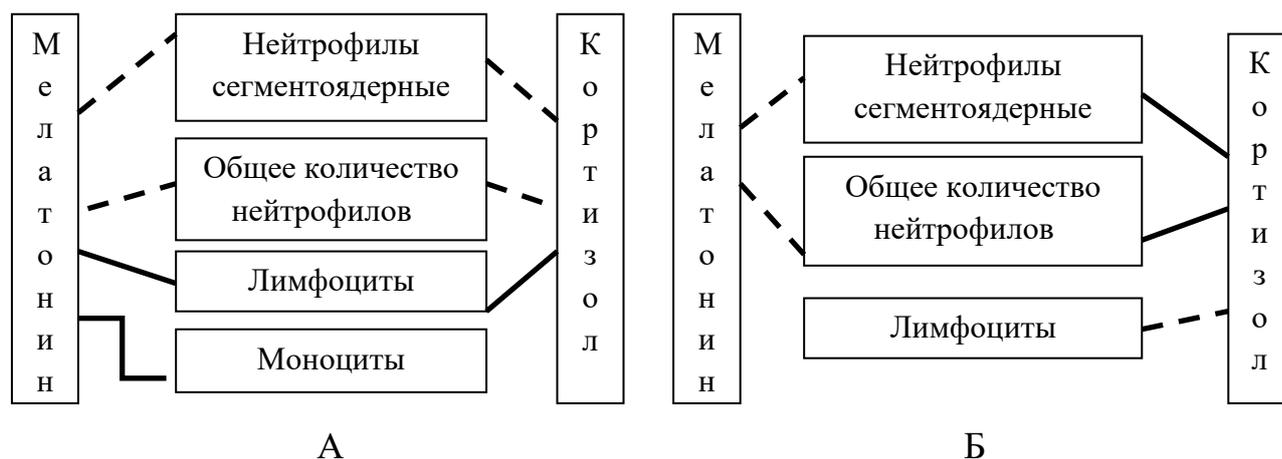


Рисунок 3 - Корреляция между количественным составом лейкоцитов и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях искусственного освещения. Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; — положительная связь между показателями, - - отрицательная связь между показателями.

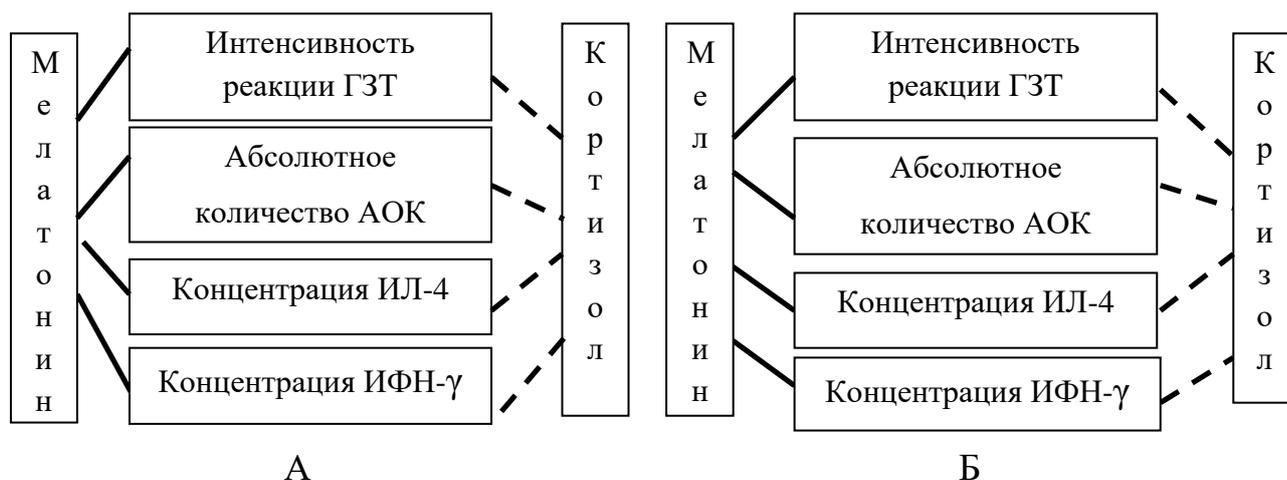


Рисунок 4 - Корреляция между показателями адаптивного иммунитета, концентрацией цитокинов и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях искусственного освещения. Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; — положительная связь между показателями, - - отрицательная связь между показателями.

Таблица 99 - Количество и выраженность корреляций между показателями иммунного статуса и концентрацией мелатонина, кортизола в периферической крови при десинхронозе в условиях искусственного освещения

Показатели	Люминесцентное освещение			Светодиодное освещение		
	слабая	средней силы	сильная	слабая	средней силы	сильная
10 сутки	0	0	2	1	2	0
20 сутки	2	1	4	1	2	1
30 сутки	2	9	3	0	2	4
Итого	4	10	9	2	6	5

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии круглосуточного освещения на количественный состав и функциональную активность иммунокомпетентных клеток [12, 64, 74, 80]. Разнонаправленные изменения количественного состава лейкоцитов в крови при десинхронозе могут рассматриваться как проявление стресс-реакции. Уменьшение числа лимфоцитов и увеличение числа нейтрофилов в периферической крови связаны, во-первых, с угнетением пролиферации и дифференцировки клеток лимфоидного ряда в тимусе и в селезенке, активацией гибели лимфоцитов, во-вторых, с демаргинирующим действием кортизола на пристеночный пул нейтрофилов и развитием ложного нейтрофильного лейкоцитоза [23, 76, 184, 185]. Полагаем, что повышение НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов при десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения связано с ограничением синтеза пинеальной железой гормона мелатонина и снижением его концентрации в крови, т.к. мелатонин при нормальной концентрации в крови снижает выраженность респираторного взрыва в нейтрофилах [351]. С другой стороны, повышение концентрации стресс-реализующих гормонов оказывает двухфазный характер на изменение функциональной активности нейтрофилов: снижение сменяется увеличением [43].

Механизм депрессии адаптивного иммунитета при десинхронозе является многофакторным. Во-первых, имеет значение лимфоцитопения, снижение количества эффекторов гуморального и клеточного иммунного ответа. Во-вторых, имеет значение дизрегуляция иммунного ответа в связи с уменьшением концентрации в крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ . Снижение концентрации цитокинов в крови, с одной стороны, связано с угнетением их продукции лимфоцитами, вследствие уменьшения количества последних, с другой – снижение концентрации мелатонина в крови вносит вклад в ограничение продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками [153, 154, 214, 348, 350]. В-третьих, изменения адаптивного иммунитета могут быть обусловлены отменой стимулирующего влияния мелатонина на функциональную активность лимфоцитов, реализующегося через специфичные к нему рецепторы [301].

Возможно, что обнаруженные особенности изменений этологического статуса и иммунного статуса при десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения, в том числе, обусловлены различными эффектами источников освещения на организм экспериментальных животных. Для проверки гипотезы проведено сравнительное исследование влияния света, генерируемого люминесцентными и светодиодными источниками на этологический статус и иммунный статус организма.

В условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения по сравнению с естественным освещением в тесте «открытое поле» горизонтальная активность повышается на 10 и 30 сутки наблюдений, вертикальная активность повышается на 10 сутки, количество актов груминга снижается на 20 сутки эксперимента, количество фекальных болюсов снижается на 30 сутки. В тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса наблюдается уменьшение времени нахождения платформы на 30 сутки эксперимента, длина траектории поиска платформы не изменяется во все сроки эксперимента. При проведении теста на зрительное восприятие уменьшается время нахождения видимой платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. В тесте без платформы доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы не

изменяется во все сроки эксперимента. Таким образом, у животных отмечено отсутствие признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения способности к обучению и снижения долговременной памяти на 10, 20 и 30 сутки, улучшение ориентации в пространстве на 20 и 30 сутки.

В условиях стандартного фиксированного светодиодного освещения по сравнению с естественным освещением в тесте «открытое поле» горизонтальная и вертикальная активность повышаются на 10, 20 и 30 сутки наблюдения, исследовательская активность повышается на 20 сутки, количество актов груминга снижается на 20 сутки эксперимента. В тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса уменьшается время нахождения платформы на 30 сутки эксперимента, длина траектории поиска скрытой платформы не изменяется во все сроки эксперимента. При проведении теста на зрительное восприятие уменьшается время нахождения видимой платформы на 10, 20 и 30 сутки эксперимента. В тесте без платформы доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы не изменяется во все сроки эксперимента. Итак, у животных зафиксировано отсутствие признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения способности к обучению и снижения долговременной памяти, улучшение ориентации в пространстве на 10, 20 и 30 сутки. При сравнительном анализе этологического статуса животных в условиях искусственного освещения отмечено, что показатели, отражающие ориентацию в пространстве по наружным ориентирам, при светодиодном освещении повышаются в более ранние сроки, а именно на 10 сутки.

При оценке показателей иммунного статуса в условиях стандартного фиксированного люминесцентного и светодиодного освещения не обнаружено значимых изменений со стороны показателей количественного состава лейкоцитов, функциональной активности нейтрофилов, Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, концентрации ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови. Отсутствуют значимые изменения концентрации мелатонина, концентрации кортизола в периферической

крови во все сроки эксперимента. Полагаем, что свет как разновидность электромагнитного излучения, может оказывать влияние на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. В условиях *in vitro* при оценке функциональной активности нейтрофилов в условиях люминесцентного освещения снижались показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста по сравнению с естественным освещением после экспозиции в течение 30 минут, но не 10 и 20 минут. Воздействие светодиодного освещения не изменяет функциональную активность нейтрофилов по сравнению с естественным освещением.

Данный факт, а также особенности этологического статуса при десинхронозе в условиях различных источников освещения могут быть обусловлены несколькими факторами. Во-первых, особенностями чувствительности клеток сетчатки к свету искусственных источников освещения, отличных от солнечного (рисунок 5). Спектральный состав люминесцентной лампы характеризуется наличием нескольких резких пиков в основных цветах спектра, что при раздражении колбочек может провоцировать неправильную передачу некоторых оттенков света и восприятия предмета [31, 54]. Светодиодные лампы имеют спектр более близкий к естественному свету за счет сглаженной спектральной кривой, что не препятствует светопередаче и восприятию объекта [14].

Во-вторых, у люминесцентных ламп присутствует мерцание с различной частотой, что обусловлено их конструкцией. Частота пульсации освещения оказывает влияние на синхронизированную ритмическую активность нервных элементов мозга. Солнечный свет и свет, генерируемый светодиодными источниками освещения, не обладают пульсацией. В-третьих, по мере движения Солнца по небу изменяется уровень освещенности видимого объекта и угол падения света на воспринимаемый предмет в течение дня. Цветовая адаптация глаза к циклическим изменениям освещения осуществляется аккомодационным аппаратом глаза [65]. Искусственные источники создают постоянный уровень освещенности объекта и угол падения света на объект, что позволяет

воспринимать объекты, с меньшей погрешностью в размерах, форме и цвете, лучше их запоминать.

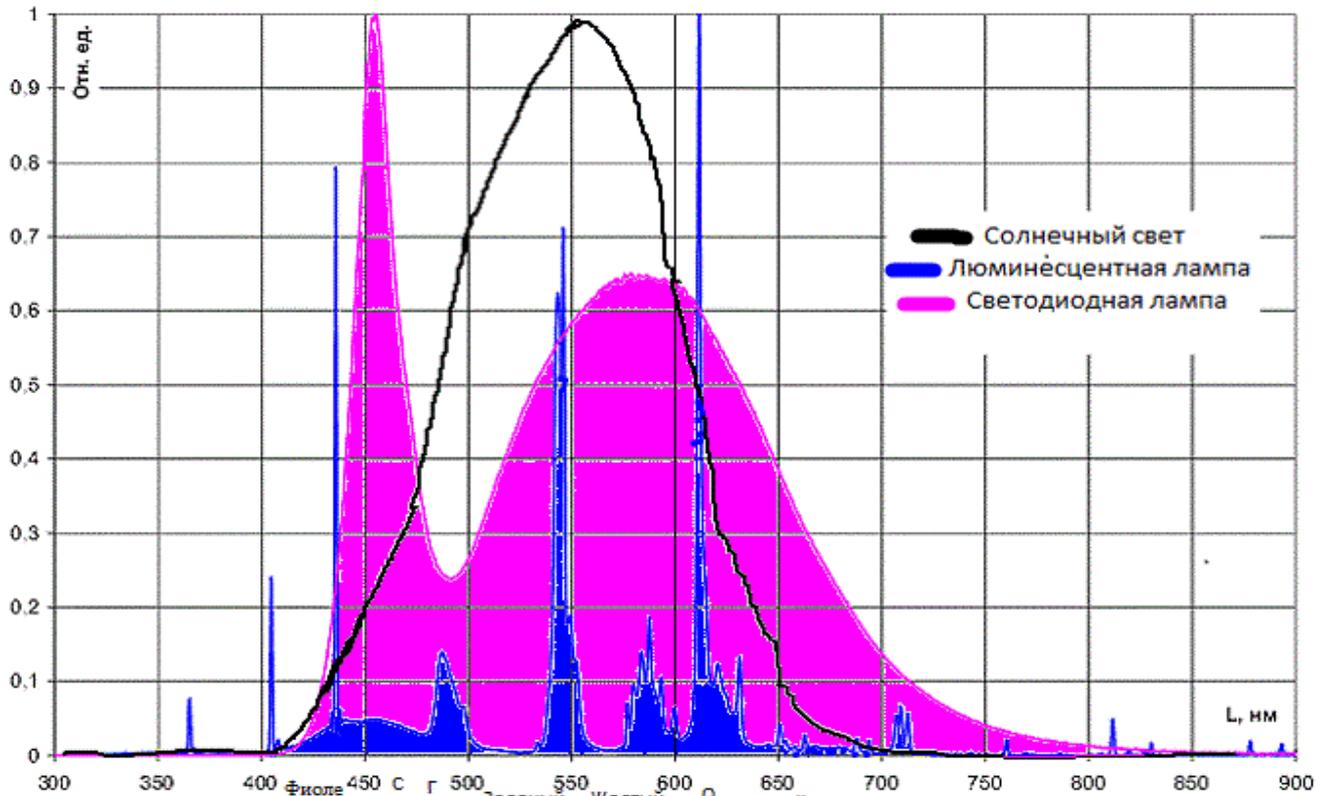


Рисунок 5 - Спектральная чувствительность светочувствительных клеток сетчатки к свету различных источников.

Полагаем, что изменения этологического статуса при десинхронозе, в определенной мере, связаны с изменениями иммунного статуса. В настоящее время функция иммунной системы рассматривается вкуче с функцией нервной и эндокринной систем в составе многофункциональной, многокомпонентной нейро-иммунно-эндокринной системы регуляции гомеостаза [3, 256, 311, 458]. Установлено, что кора больших полушарий, базальные ядра, задние и передние гипоталамические поля, лимбическая система, ретикулярная формация, ядра шва, миндалевидный комплекс участвуют в регуляции иммунного ответа [3, 36, 53, 189, 410]. ГАМК, серотонин, дофамин, глутамат, бета-эндорфин, энкефалины, цитомедины через взаимодействие со специфическими рецепторами на иммунокомпетентных клетках регулируют функциональную активность, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток [34, 40, 53, 56,

276, 292, 364, 426]. Медиаторы вегетативной нервной системы (адреналиналин, норадреналиналин, ацетилхолин) обладают способностью модулировать иммунные реакции [58, 59]. Установлено регулирующее влияние иммунной системы на синтез нейромедиаторов [2, 37, 57, 82, 83, 100].

Нами проведена корреляция между показателями этологического статуса и показателями иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения (рисунок 6-12).



Рисунок 6 - Корреляция между горизонтальной активностью при десинхронозе в условиях искусственного освещения и показателями иммунного статуса.

Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение;

— положительная связь между показателями.

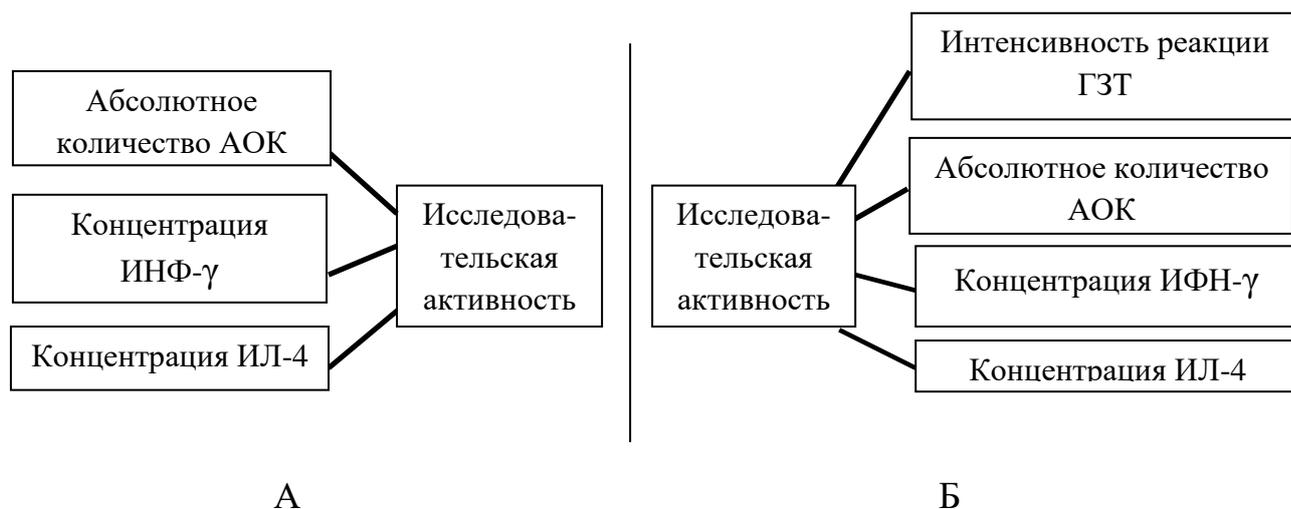


Рисунок 7 - Корреляция между исследовательской активностью при десинхронозе в условиях искусственного освещения и показателями иммунного статуса. Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; — положительная связь между показателями.

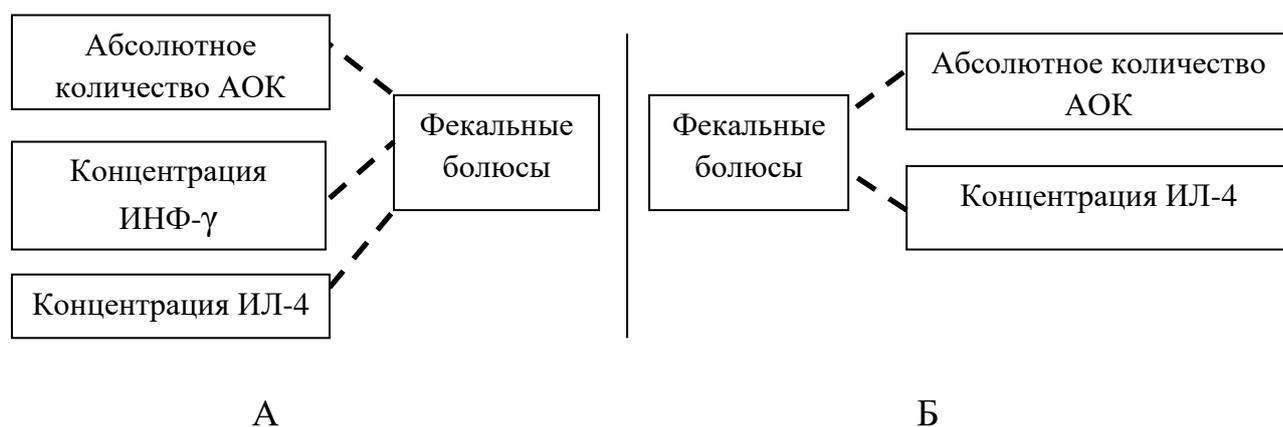


Рисунок 8 - Корреляция между количеством фекальных болюсов при десинхронозе в условиях искусственного освещения и показателями иммунного статуса. Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; -- обратная связь между показателями.



Рисунок 9 - Корреляция между вертикальной активностью при десинхронозе в условиях искусственного освещения и показателями иммунного статуса. Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; — положительная связь между показателями.

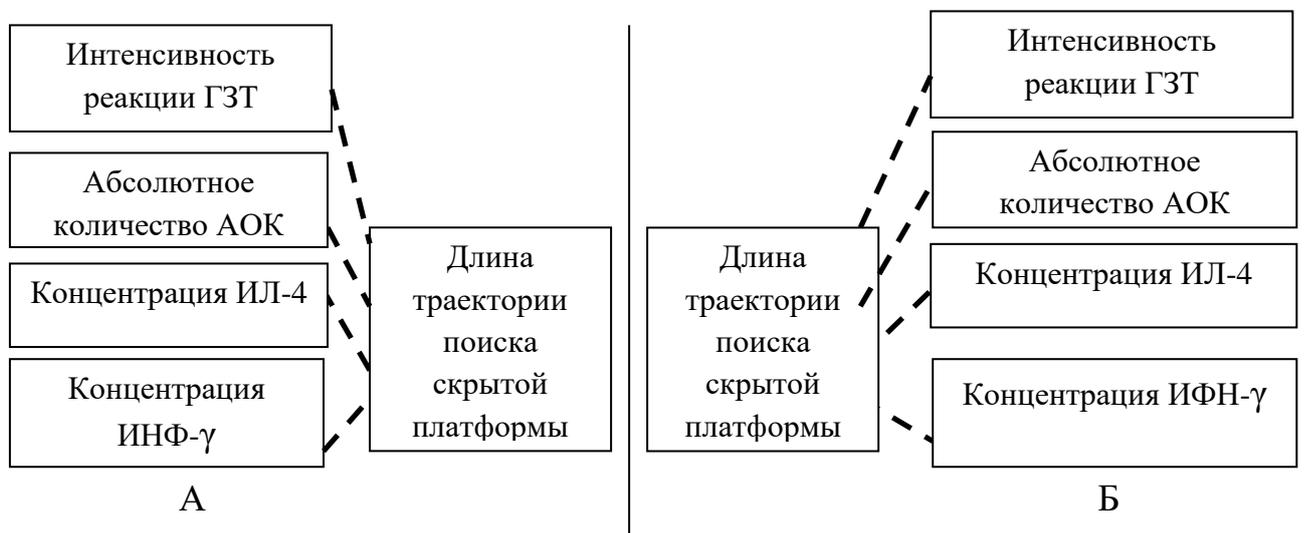


Рисунок 10 - Корреляция между длиной траектории поиска скрытой платформы при десинхронозе в условиях искусственного освещения и показателями иммунного статуса. Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; - отрицательная связь между показателями.

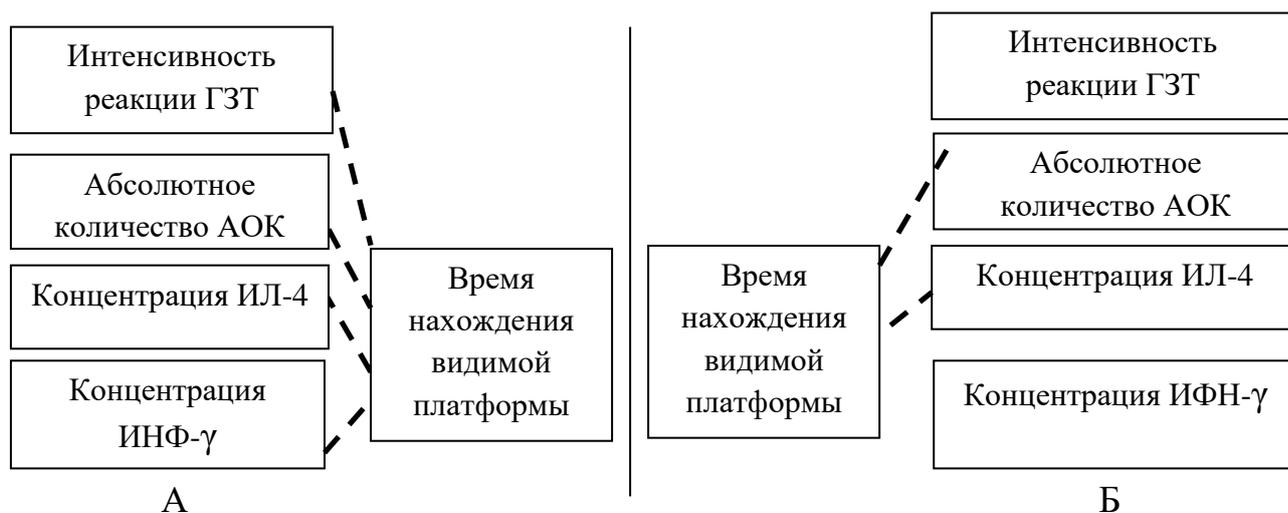


Рисунок 11 - Корреляция между временем нахождения видимой платформы при десинхронизации в условиях искусственного освещения и показателями иммунного статуса. Примечание: А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; - - отрицательная связь между показателями.

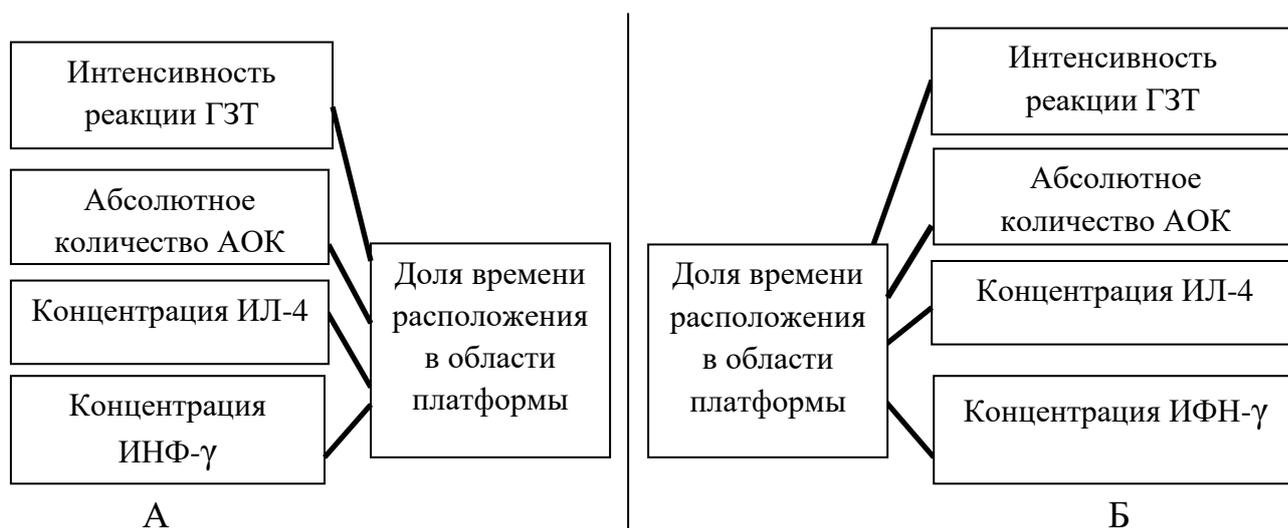


Рисунок 12 - Корреляция между долей времени расположения животного в области подводной платформы показателями иммунного статуса при искусственном освещении. А – люминесцентное освещение, Б – светодиодное освещение; — положительная связь между показателями.

Анализ представленных данных позволяет сделать заключение о том, что чувство тревоги, угнетение ориентировочно-исследовательской активности, снижение долговременной памяти, снижение способности к обучению, нарушение пространственной ориентации нарастают по мере снижения концентрации ИЛ-4, снижения концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови, депрессии Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

Особенностью взаимосвязей между этологическим статусом и иммунным статусом при десинхронозе в условиях светодиодного освещения является наличие корреляции показателей тревоги и ориентировочно-исследовательского поведения с показателями Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, а при люминесцентном освещении только с показателями Th2-зависимого иммунного ответа. Сравнительный анализ силы и количества корреляций между показателями этологического статуса и иммунного статуса установил большее количество и выраженность взаимосвязей при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (таблица 100).

Таблица 100 - Количество и выраженность корреляций между показателями этологического статуса и показателями иммунного статуса при десинхронозе в условиях искусственного освещения

Показатели	Люминесцентное освещение			Светодиодное освещение		
	слабая	средней силы	сильная	слабая	средней силы	сильная
10 сутки	0	6	6	0	2	9
20 сутки	1	7	9	0	11	10
30 сутки	0	15	6	4	2	18
Итого	1	28	21	4	15	37

Таким образом, особенностями взаимосвязей этологического статуса и иммунного статуса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения

являются: во-первых, наличие корреляции показателей тревоги и ориентировочно-исследовательского поведения с показателями Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, во-вторых, большее количество сильных связей между показателями этологического статуса и иммунного статуса.

Большинство исследований о нейро-иммунных взаимодействиях проведены при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях, травматических повреждениях. Отмечено, что они реализуются преимущественно за счет гуморальных влияний [101, 177, 243, 405, 426, 457]. Клетки микроглии, астроциты являются основными иммунными эффекторными клетками мозга и, наряду с цитотоксическими Т-клетками, играют важную роль в нейрогенезе и формировании пространственной памяти [235, 371, 466]. В присутствии активирующего стимула клетки микроглии модулируют иммунный ответ, через секрецию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  [183, 364, 387, 420, 442]. Эффекты цитокинов реализуются через рецепторы на астроцитах, олигодендроцитах, нейронах, эндотелиальных клетках в ЦНС, что способствует нейродегенеративным расстройствам, нарушению памяти, процессов познания [187, 322]. В частности, повышение уровня ФНО- $\alpha$  сопряжено с нейродегенеративными процессами в гиппокампе через стимуляцию специфичных рецепторов TNFR1, что приводит к формированию депрессии. Введение ИЛ- $\beta$  непосредственно в дорсальную область гиппокампа приводит к нарушению памяти [118, 366]. Повышение продукции ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  сглаживает суточный ритм поведенческой активности путем снижения экспрессии мРНК для часовых генов, контролирующих амплитуду ритмов активности [150, 337]. Отмечено, что повышенный уровень в плазме ИЛ-4 способствует улучшению пространственного обучения, а ИНФ- $\gamma$  обладает нейропротекторными свойствами по отношению к нейронам гиппокампа [335]. Цитокины изменяют поведенческие реакции путем снижения обратного захвата серотонина, снижения экспрессии рецептора серотонина 1A, снижения синтеза и обратного захвата дофамина, стимуляции высвобождения глутамата и уменьшения его обратного захвата, что приводит к эксайтотоксичности и снижению производства трофических факторов

[106, 192, 272]. ИЛ-1- $\beta$  и ФНО- $\alpha$  активируют стресс-реализующую систему. ИЛ-1- $\beta$  непосредственно воздействует на нейросекреторные клетки гипоталамуса, стимулируя выработку кортиколиберина, что в последующем приводит к повышению концентрации кортизола в периферической крови.

Источником цитокинов в головном мозге могут быть периферические клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, Th17 и другие Т-клетки) [146]. Воздействие цитокинов на нервные клетки обеспечивается, во-первых, активным транспортом цитокинов через гематоэнцефалический барьер, во-вторых, передачей цитокиновых сигналов через афферентные нервные волокна, в частности блуждающего нерва, в-третьих, эффектами цитокинов *in situ* [113, 228]. Цитокины способны повышать собственное проникновение в ЦНС через увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [115, 246, 344, 464]. Активированные Т-лимфоциты мигрируют через ГЭБ, секретируют цитокины, регулирующие нейрогенез в гиппокампе и молекулярно-клеточные механизмы, ответственные за процессы обучения, памяти и познания [194, 310, 404, 457].

Применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения приводит в тесте «открытое поле» к повышению горизонтальной активности, снижению количества фекальных болюсов на 10, 20 и 30 сутки, повышению вертикальной активности на 20 сутки, повышению исследовательской активности и числа актов груминга на 30 сутки. В тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса применение мелатонина приводит к уменьшению времени нахождения платформы на 20 и 30 сутки эксперимента, уменьшению длины траектории поиска платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. При проведении теста на зрительное восприятие отмечено уменьшение времени нахождения видимой платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. В тесте без платформы увеличивается доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. Итак, введение мелатонина при десинхронозе в условиях

люминесцентного освещения устраняет признаки тревоги, признаки угнетения ориентировочно-исследовательского поведения во все сроки эксперимента, восстанавливает долговременную память, способность к обучению и ориентацию в пространстве на 20 и 30 сутки эксперимента.

Применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения приводит в тесте «открытое поле» к повышению горизонтальной активности на 10, 20 и 30 сутки, повышению вертикальной и исследовательской активности на 20 и 30 сутки, снижению количества фекальных болюсов на 30 сутки. В условиях применения мелатонина в тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса уменьшается время нахождения платформы на 20 и 30 сутки эксперимента, уменьшается длина траектории поиска платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. При проведении теста на зрительное восприятие отмечено уменьшение времени нахождения видимой платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. В тесте без платформы увеличивается доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 20 и 30 сутки эксперимента. Таким образом, введение мелатонина при десинхронозе в условиях светодиодного освещения устраняет угнетение ориентировочно-исследовательского поведения во все сроки эксперимента, нивелирует признаки тревоги, восстанавливает долговременную память, способность к обучению и ориентацию в пространстве на 20 и 30 сутки эксперимента.

Механизм нейропротекторного действия мелатонина при десинхронозе является многофакторным. Известно, что мелатонин способен восстанавливать нарушенную передачу нервного импульса в дофаминергических нейронах ЦНС за счет его антиоксидантного действия [262, 328, 465]. Мелатонин повышает активность ГАМК-ергической системы мозга, что приводит к усилению ее тормозного влияния на функционирование нейроны ЦНС [160, 294]. Применение мелатонина приводит к снижению экспрессии NMDA-рецепторов к глутамату на нейронах гиппокама, что обеспечивает нейропротекторное действие мелатонина на мотонейроны [119, 178]. Отмечено модулирующее рецептор-опосредованное действие мелатонина на нейрогенез в гиппокампе [325]. Мелатонин, действуя

через специфические к нему рецепторы на клетках надпочечников, приводит к снижению концентрации кортизола в крови, тем самым отменяя его атрофическое действие на нейроны гиппокампа [143, 454, 455].

Применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения приводит к снижению количества сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, повышению количества лимфоцитов, количества моноцитов в периферической крови на 20 и 30 сутки, снижению НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов и активации поглотительной способности нейтрофилов на 30 сутки, повышению Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа на 20 и 30 сутки, повышению концентрации ИЛ-4, концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 20 сутки и 30 сутки, снижению концентрации кортизола в периферической крови на 10, 20 и 30 сутки эксперимента.

Применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения приводит к снижению количества сегментоядерных нейтрофилов, повышению количества лимфоцитов, количества моноцитов в периферической крови на 20 и 30 сутки, снижению НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов и активации поглотительной способности нейтрофилов на 30 сутки эксперимента, повышению Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа на 20, 30 сутки, повышению концентрации ИЛ-4 в периферической крови на 20 и 30 сутки, повышению концентрации ИФН- $\gamma$  в периферической крови на 30 сутки, эксперимента, снижению концентрации кортизола в периферической крови на 10, 20 и 30 сутки эксперимента.

Изменения количественного состава лейкоцитов в периферической крови можно объяснить прямыми или опосредованными эффектами мелатонина. Мелатонин оказывает свое иммунорегулирующее действие напрямую через специфические рецепторы MT1, MT2 и MT3 на лимфоцитах с участием G-белков и сопряженных внутриклеточных мессенджеров [153, 154, 349, 416]. Мелатонин стимулирует пролиферацию клеток-предшественников лейкопоэза в костном мозге за счет активации Th-лимфоцитов костного мозга и секреции последними

еще неидентифицированных опиоидных пептидов [50]. Иммунотропные эффекты мелатонина, в том числе, обусловлены влиянием на синтез и секрецию ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  моноцитами, лимфоцитами спленоцитами и другими клетками через ядерный рецептор-опосредованный механизм [214, 301]. Мелатонин, действуя на мембранные рецепторы на нейронах передней доли гипофиза, клетках надпочечников, снижает выброс АКТГ, концентрацию кортизола и катехоламинов в крови, способствуя тем самым восстановлению количественного состава и функциональной активности лейкоцитов [143, 467]. Восстановление процессов кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов может быть связано с тем, что мелатонин проникает через плазматическую мембрану и напрямую ограничивает свободно-радикальные процессы [239, 434, 374, 377, 377].

Механизм изменений иммунного статуса, этологического статуса и когнитивной функции при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения с учетом собственных данных и данных литературы представлен на интегральной схеме (рисунок 13). Как видно, под влиянием постоянного освещения от особых светочувствительных клеток сетчатки глаза через ретино-гипоталамический сенсорный афферентный путь импульсы проводятся прямо в СХЯ [72]. Нервное возбуждение, запущенное светом, трансформируется в тормозной сигнал в СХЯ и проходит в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, а затем направляется в интермедиолатеральные клетки верхнего грудного отдела спинного мозга, далее через верхний шейный ганглий поступает в эпифиз, приводя к снижению синтеза мелатонина пинеалоцитами [225, 356]. Снижение концентрации мелатонина приводит к снятию его ограничивающего влияния на нейросекреторные клетки гипоталамуса, приводя к усилению выработки кортиколиберина, АКТГ и кортизола [355, 419].

Кортизол приводит к атрофии нейронов гиппокампа, нарушению работы системы позиционирования мозга с участием «клеток места», «клеток направления», снижение концентрации мелатонина в крови ингибирует

дофаминую нейротрансдукцию, снижает активность ГАМК-ергической системы, повышает активность глутаматергической системы гиппокампа, что в совокупности угнетает когнитивные процессы, формирование памяти. Снижение концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  оказывает прямое действие на нейроны гиппокампа, что также способствует угнетению когнитивных процессов. Изменение функции нейронов гиппокампа отражается на эмоциональном компоненте поведения и способствует развитию тревоги и угнетению ориентировочно-исследовательского поведения. Активация симпатической системы приводит к активации нейронов ретикулярной формации, угнетению ориентировочно-исследовательского поведения [342].

Снижение концентрации мелатонина в крови приводит к снижению количества лимфоцитов, Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. Снижение концентрации мелатонина приводит к нарушению регуляции иммунного ответа за счет снижения концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в крови. Снижение концентрации ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  в периферической крови также способствует угнетению адаптивного иммунитета.

Увеличение концентрации стресс-реализующих гормонов приводит к повышению количества нейтрофилов в периферической крови и их НСТ-редуцирующей активности, способствует снижению количества лимфоцитов. Повышение НСТ-редуцирующей активности также обусловлено снижением концентрации мелатонина.

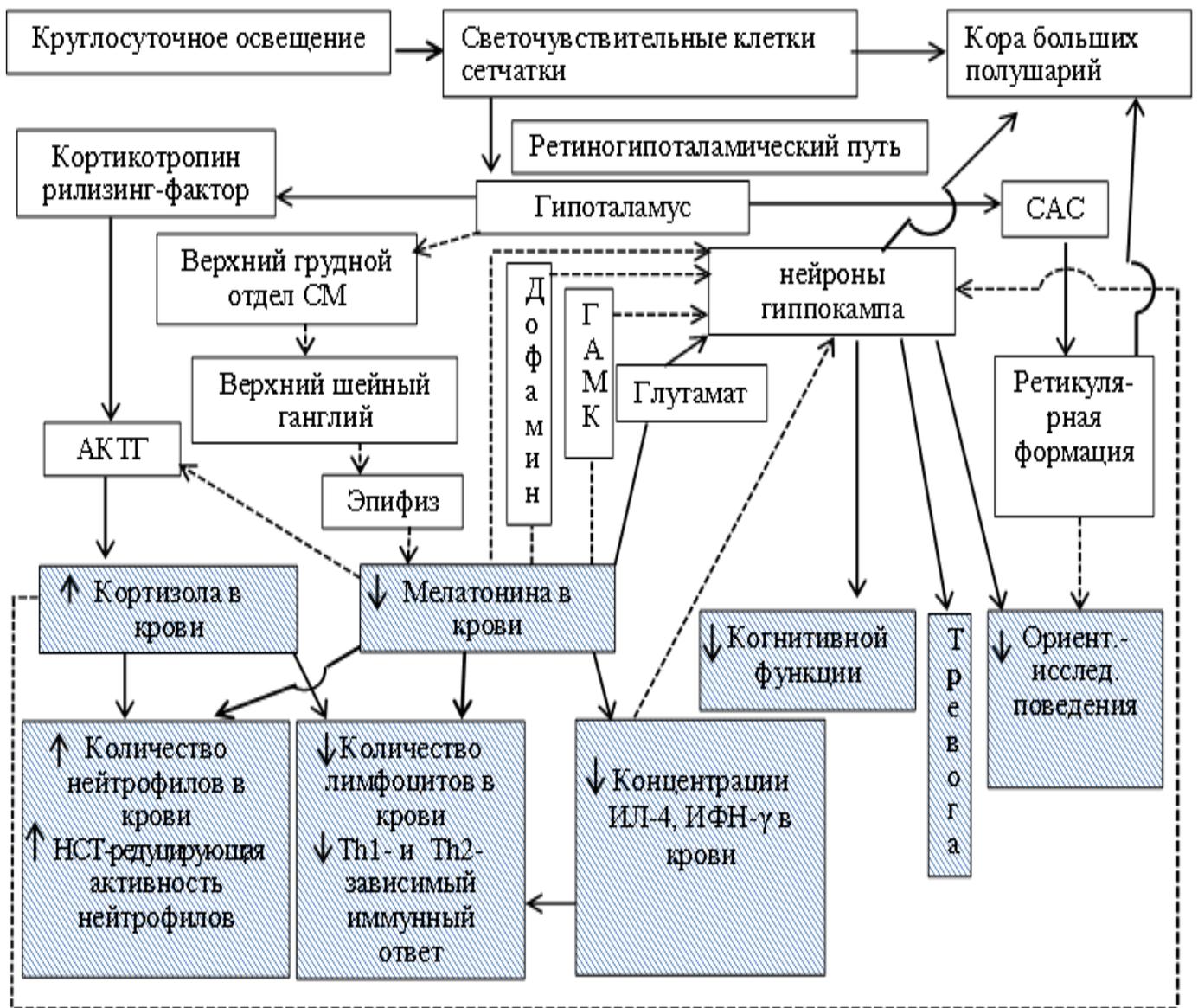


Рисунок 3 - Предполагаемый механизм изменений этологического статуса и иммунного статуса при десинхронизации в условиях искусственного освещения. Примечание. - прямое влияние, -- обратное влияние.   - результаты собственных исследований.

## Выводы

1. При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения в динамике 10-30 суток наблюдений появляются признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения долговременной памяти и способности к обучению, нарушения пространственной ориентации. Особенностью десинхроноза в условиях светодиодного освещения является более поздние сроки появления признаков изменения этологического статуса.
2. При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения в динамике 10-30 суток наблюдений в периферической крови повышается количество сегментоядерных нейтрофилов, снижается количество лимфоцитов, моноцитов, повышается НСТ-редуцирующая активность нейтрофилов, снижается выраженность Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа, снижается концентрация в крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ .
3. Изменения этологического и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения прогрессируют по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в крови.
4. В условиях стандартного фиксированного люминесцентного и светодиодного освещения в динамике 10-30 суток наблюдений у животных улучшается ориентация в пространстве, не обнаружено изменений иммунного статуса, признаков тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения. В условиях *in vitro* люминесцентное освещение снижает НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов периферической крови.

5. При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения признаки тревоги, угнетение ориентировочно-исследовательского поведения, снижение долговременной памяти и способности к обучению, нарушение пространственной ориентации прогрессируют по мере снижения концентрации в крови ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ , снижения выраженности Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.
6. Применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения устраняет признаки тревоги и угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, восстанавливает способность к обучению, пространственную ориентацию, долговременную память.
7. Применение мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного и светодиодного освещения снижает количество сегментоядерных нейтрофилов, повышает количество лимфоцитов и количество моноцитов в периферической крови, повышает НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов, активизирует поглотительную способность нейтрофилов, повышает Th1- и Th2-зависимый иммунный ответ, повышает концентрацию ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  в крови, снижает концентрацию кортизола в крови.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АОК –	антитело-образующие клетки
АКТГ –	адренокортикотропный гормон
АФК –	активные формы кислорода
ВА –	вертикальная ативность
ГА –	горизонтальная активность
ГАМК –	гамма-аминомасляная кислота
ГЗТ –	гиперчувствительность замедленного типа
ГР –	груминг
ГЭБ –	гематоэнцефалический барьер
ИА –	исследовательская активность
ИЛ-4	интерлейкин-4
ИФН- $\gamma$ –	интерферон-гамма
НСТ –	нитросиний тетразолий
САС –	симпато-адреналовая система
СМ –	спинной мозг
СХЯ –	супрахиазматические ядра гипоталамуса
ФНО- $\alpha$ –	фактор некроза опухоли-альфа
ФБ	фекальные болюсы
ЦНС –	центральная нервная система
ЯСК –	ядросодержащие клетки
NMDA-рецептор –	N-метил-D-аспартат связывающий рецептор к глутамату

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н. А. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня / Н. А. Агаджанян, Д. Г. Губин // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 57-72.
2. Акмаев, И. Г. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса / И. Г. Акмаев, В. В. Гриневич. – М. : Медицина, 2003. – 165 с.
3. Александровский, Ю. А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств : монография / Ю. А. Александровский, В. П. Чехонин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 249 с.
4. Алякринский, Б. С. Десинхроноз компонент общего адаптационного синдрома / Б. С. Алякринский // Стресс и его патогенетические механизмы. – Кишинёв : Штиинца, 1973. – С. 9-11.
5. Анисимов, В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В. Н. Анисимов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 40-65.
6. Арушанян, Э. Б. Гиппокамп как возможная мишень для действия ноотропных средств / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 59-65.
7. Арушанян, Э. Б. Колебания психофизиологических показателей и зрительного восприятия у здоровых людей в период дневного бодрствования / Э. Б. Арушанян, И. Б. Шикина // Проблемы психофизиологии : межвуз. сб. науч. тр. / Ставропольский гос. ун-т. – Ставрополь : Ставропольский ГУ, 2003. – С. 133-138.
8. Арушанян, Э. Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения / Э. Б. Арушанян // Журнал высшей нервной деятельности. – 1996. – Т. 46, № 1. – С. 15-22.
9. Арушанян, Э. Б. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32, № 1. – С. 79-85.

10. Арушанян, Э. Б. Хронофармакология гиппокампа / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – № 6. – С. 3–10.
11. Арушанян, Э. Б. Хронобиологическая природа нарушений познавательной деятельности мозга / Э. Б. Арушанян // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – № 11. – С. 73-78.
12. Архипов, С. А. Морфофункциональное состояние моноцитов периферической крови крыс при воздействии круглосуточного освещения по данным НСТ-теста / С. А. Архипов, С. В. Мичурина // Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. – Новосибирск : Манускрипт, 2012. – С. 92-97.
13. Барыльник, Ю. Б. Современные подходы к синхронизации циркадианных ритмов при депрессии / Ю. Б. Барыльник, Н. В. Филиппова, Л. В. Трайбер // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 11. – С.124-128.
14. Бижак, Г. Спектры излучения светодиодов и спектр действия для подавления секреции мелатонина / Г. Бижак, М. Б. Кобав // Светотехника. – 2012. – № 3. – С. 11-17.
15. Биологические ритмы. В 2 т. Т. 1 / Ю. Ашофф [и др.] ; под ред. Ю. Ашофф. – Москва : Мир, 1984. – 412 с.
16. Борисенков, М. Ф. Сезонные изменения суточного ритма общей антиоксидантной активности слюны человека / М. Ф. Борисенков // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 1. – С. 132-134.
17. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М. : Высш. шк., 1991. –399 с.
18. Бухтияров, И. В. Влияние суточной депривации сна на глазодвигательные реакции человека-оператора / И. В. Бухтияров, С. Д. Чистов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2011. – № 4 (42). – С. 42 - 46.

19. Виксман, М. Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия : метод. рек. / М. Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 14 с.
20. Влияние нарушенного светового режима на содержание интерферона гамма в плазме крови и пролиферативную активность клеток лимфоидных органов мышей / А. В. Шурлыгина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 21-24.
21. Влияние световых режимов, гормонов эпифиза и возраста на антиоксидантную систему крыс / В. А. Илюха [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5, № 3, прил. 7. – С. 18-20.
22. Влияние экспериментального десинхроноза на иммунотоксичность бензапирена у мышей (СВАхС57BL) / А. В. Шурлыгина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 2. – С. 223-226.
23. Влияние экспериментального десинхроноза на органы иммунной системы у крыс WAG и НИСАГ / А. В. Шурлыгина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 5. – С.611-614.
24. Глебездина, Н. С. Мелатонин-зависимая регуляция активности Th17 / Н. С. Глебездина, Е. М. Куклина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.49, №3. – С. 21-22.
25. Гончарова, Н. Д. Возрастные нарушения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы : экспериментальные исследования на приматах / Н. Д. Гончарова // Успехи геронтологии. – 2014. – № 2. – С. 269-274.
26. Губин, Г. Д. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза / Губин Г. Д., Губин Д. Г. // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 50.
27. Данилова, Н. Н. Физиология высшей нервной деятельности / Н. Н. Данилова, А. Л. Крылова. – Ростов н/Д : «Феникс», 2005. – 478 с.
28. Дейнего, В. Н. Свет энергосберегающих и светодиодных ламп и здоровье человека / В. Н. Дейнего, В. А. Капцов // Гигиена и санитария. – 2013. – № 6. – С. 81-84.

29. Десинхроноз циркадианного ритма функции кровообращения при сменном режиме работы / С. М. Чибисов [и др.] // Журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 6. – С. 107.
30. Долгушин, И. И. Нейтрофилы и гомеостаз / И. И. Долгушин, О. В. Бухарин. – Екатеринбург : Ин-т клеточ. и внутриклеточ. симбиоза УрО РАН, 2001. – 277 с.
31. Закгейм, А. Л. Светодиодные системы освещения: энергоэффективность, зрительное восприятие, безопасность для здоровья / А. Л. Закгейм // Светотехника. – 2012. – № 6. – С. 12-21.
32. Застрожин, М. С. Десинхроноз как проявление нормы и патологии / Застрожин М. С., Агарвал Р. К., Чибисов С. М. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 51-54.
33. Захарьева, Н. Н. Влияние предсоревновательного напряжения на двигательные реакции фехтовальщиков / Н. Н. Захарьева, Ф. П. Беляев, А. А. Антонова // Теория и практика физической культуры. – 2012. – № 1. – С. 21-24.
34. Изменение иммунной реакции у животных в условиях активации и блокады D1 дофаминовых рецепторов / Л. В. Девойно [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – № 3. – С. 48-50.
35. Иоффе, К. И. Биологическое влияние видимого света на человека / К. И. Иоффе // Светотехника. – 2008. – № 3. – С. 21-29.
36. Исмагилов, М. Ф. Роль вегетативной нервной системы в регуляции неспецифических иммунных реакций организма / Исмагилов М. Ф., Коршун Ю. В. // Казанский медицинский журнал. – 1991. – Т. 72, № 1. – С. 69-72.
37. Калуев, А. В. Изучение тревожности у животных – вчера, сегодня, завтра / А. В. Калуев // Материалы 7-ой Международной междисциплинарной конференции по биологической психиатрии «Стресс и поведение». – М., 2003. – С. 145-148.
38. Калуев, А. В. Этологический анализ груминга при стрессе [Электронный ресурс] / А. В. Калуев. – Режим доступа : URL: <http://ethology.ru/library/?id=237> (Дата обращения: 02.06.2014).

39. Коплик, Е. В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу / Е. В. Коплик, Р. М. Салиева, А. В. Горбунова // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. – Т. 45, № 4. – С. 775-781.
40. Корнева, Е. А. Введение в иммунофизиологию : учеб. пособие / Е. А. Корнева. – СПб. : ЭЛСБИ-СПб, 2003. – 48 с.
41. Корягина, Ю. В. Исследование хронобиологических особенностей восприятия времени и пространства у спортсменов / Ю. В. Корягина // Теория и практика физической культуры. – 2003. – № 11. – С. 14–15.
42. Костенко, Е. В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е. В. Костенко, Т. М. Маневич, Н. А. Разумов // Лечебное дело. – 2013. – Вып. 2. – С. 104-116.
43. Кузьменко, Е. В. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови крыс с различной реакцией на стресс / Е. В. Кузьменко, Н. А. Никифорова, М. О. Иваненко // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : Біологія. – 2010. – № 905, вип. 11. – С. 173-177.
44. Лабунец, И. Ф. Влияние мелатонина на биоритмы функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей / И. Ф. Лабунец // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – Т. 4, № 14. – С. 313-322.
45. Ластовченко, В. Б. Напряженность труда операторов как фактор десинхронизации суточных биоритмов организма / В. Б. Ластовченко, О. М. Ткаченко // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 9, № 15-16. – С. 24-30.
46. Ломако, В. В. Влияние общего охлаждения на поведение крыс в «открытом поле» / В. В. Ломако, А. В. Шило // Проблемы криобиологии. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 421-430.
47. Маркель, А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / Маркель А. Л. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 301–307.

48. Мартиросова, В. Г. Гигиенический аспект проблемы применения высокоэффективных источников света – светодиодов в системах производственного освещения, как основы освещения будущего / В. Г. Мартиросова // Світло LUX. – 2008. – № 4. – С. 63–64.
49. Мелатонин в норме и патологии / под ред. Ф. И. Комарова [и др.]. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2004. – 308 с.
50. Мелатонин: теория и практика / А. Ю. Беспярых [и др.] ; под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Голиченкова. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 99с.
51. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека : учеб. пособие / Э. Л. Тейбер [и др.] ; отв. ред. И. С. Фрейдлин. – Л., 1986. – 37 с.
52. Михайлов, Б. В. Проблема депрессий в общесоматической практике / Б. В. Михайлов // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 22-27.
53. Магаева, С. В. Нейро-иммунофизиология / С. В. Магаева, С. Г. Морозов. – М. : Из-во ГУ НИИ биомед. химии им. В. Н. Ореховича РАМН, 2005. – 160 с.
54. О биологическом эквиваленте излучения светодиодных и традиционных источников света с цветовой температурой 1800–10000 К / А. В. Аладов [и др.] // Светотехника. – 2012. – № 3. – С. 7-10.
55. Перцов, С. С. Десинхроноз и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка у активных и пассивных в открытом поле крыс: эффект экзогенного мелатонина / С. С. Перцов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 3. - С. 283-286.
56. Полетаев, А. Б. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / А. Б. Полетаев, С. Г. Морозов, И.Е. Ковалев. – М. : Медицина, 2002. – 168 с.
57. Регуляция иммунитета Т-лимфоцитами: роль низкомолекулярных адгезивных гликопротеинов тимуса / Д. Б. Казанский [и др.] // Онтогенез. – 2000. – Т. 31, № 4. – С. 276-277.

58. Роль адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующих эффектов глюкокортикоидов при стрессе / Ю. И. Шилов [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 4. – С.82-87.
59. Самотруева, М. А. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – Т. 29, № 4. – С. 112-130.
60. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы // В. Н. Анисимов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 15-27.
61. Семак, И. В. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадных ритмов [Электронный ресурс] / И. В. Семак, В. А. Кульчицкий // Труды Белорусского Государственного Университета. – 2007. – Т. 2, ч. 1. – Режим доступа : <http://elib.bsu.by/bitstream/123456789/16082/1/2007-2-1-17-37.pdf> (Дата обращения 17.09.2015).
62. Симонов, В. Н. Десинхроноз гемодинамических параметров при сменной работе / В. Н. Симонов, М. В. Бочкарев, О. Н. Рагозин // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 77-82.
63. Симуткин, Г. Г. Хронотерапия аффективных расстройств / Г. Г. Симуткин, Н. А. Бохан, Е. Д. Счастный // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 29-33.
64. Система мононуклеарных фагоцитов печени и цитокины сыворотки крови при персистенции бактериальной инфекции на фоне светового десинхроноза [Электронный ресурс] / И. О. Маринкин [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 5. – Режим доступа : [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=793](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=793) (Дата обращения: 19.08.2015).
65. Слайни, Д. Х. Влияние новых светотехнических приборов на здоровье и безопасность людей / Д. Х. Слайни // Светотехника. – 2010. – № 3. – С. 49-50.
66. Смирнов, А. Н. Ядерные рецепторы мелатонина / А. Н. Смирнов // Биохимия. – 2001 – Т. 66, вып. 1. – С. 28–36.
67. Смулевич, А. Б. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового

- исследования «РИТМ» / А. Б. Смулевич, А. В. Андрющенко, Д. А. Бескова // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П. Б. Ганнушкина. - 2010. - Т. 12, № 4. - С. 4-11.
68. Современные представления о десинхронозе [Электронный ресурс] / А. А. Зарипов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – Режим доступа : URL: [www.science-education.ru/123-19744](http://www.science-education.ru/123-19744) (дата обращения: 03.12.2015).
69. Состояние временной организации показателей гемостаза и микроциркуляции при ожоговом ДВС-синдроме. Способы коррекции комплексными фитоадаптогенами / Хетагурова Л. Г. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа : URL: [www.science-education.ru/120-16349](http://www.science-education.ru/120-16349) (дата обращения: 02.12.2015).
70. Справочная книга по светотехнике / под ред. Ю. Б. Айзенберга. – 3-е изд. перераб. и доп. – М. : Знак, 2006. – 972 с.
71. Степанова, С. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации // Степанова С. И. – М. : Наука, 1986. – 239 с.
72. Стоянов, А. Н. Значение оптико-вегетативной системы для клинической нейровегетологии / А. Н. Стоянов, А. С. Сон // Міжнародний неврологічний журнал. – 2010. – № 5. – С. 24-26.
73. Стресс: хроно-медицинские аспекты : монография / Гатагонова Т. М. [и др.] ; под ред. Л. Г. Хетагуровой. – Владикавказ : Проект-Пресс. – 2010. – 191 с.
74. Структурно-временная организация печени лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина / Бородин Ю. И. [и др.]. – Новосибирск : Манускрипт, 2012. – 207 с.
75. Судаков, С. К. Определение уровня тревожности у крыс в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля / С. К. Судаков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 3. – С. 268-270.
76. Суточная динамика клеточного состава тимуса и лимфатических узлов мышей в норме, при постоянном освещении и при введении мелатонина / Г. И.

- Литвиненко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 8. – С. 181-184.
77. Труфакин, В. А. Лимфоидная система – циркадианная временная организация и десинхроноз / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгина, С. В. Мичурина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 5-12.
78. Труфакин, В. А. Проблемы гистофизиологии иммунной системы / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгина // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 4–8.
79. Труфакин, В. А. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль экзогенного и эндогенного мелатонина / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгина // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2006. – № 9–10. – С. 121–127.
80. Узенбаева, Л. Б. Влияние мелатонина на соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в крови млекопитающих зависит от возраста животных / Л. Б. Узенбаева [и др.] // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 3. – С. 409–414.
81. Урумова, Л. Т. Патологический десинхроноз. Доклинические и клинические особенности / Л. Т. Урумова, Л. Г. Хетагурова, И. Р. Тагаева // Естествознание и гуманизм : сб. тр. – Томск, 2005. – Т. 2, №1. – С. 69-70.
82. Физиология иммунной системы и экология / В. А. Черешнев [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 12-16.
83. Филиппова, Л. В. Интероцепция и нейроиммунные взаимодействия / Л. В. Филиппова, А. Д. Ноздрачев. — СПб. : Наука, 2007. — 294 с.
84. Фролов, В. А. Особенности адаптивных реакций сердечнососудистой системы в зависимости от циркадианных и циркадных ритмов / Фролов В. А., Чибисов С. М., Казанская Т. А. // Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях : тез. докл. III Всесоюзн . конф. (г. Ашхабад, 1981). – Новосибирск : СО АН СССР, 1981. – Т. 1. – С. 218-219.
85. Хаснулин, В. И. Десинхроноз / В. И. Хаснулин // Химия и жизнь. XXI век. – 2011. – № 4. – С. 8-11.
86. Хаснулин, В. И. Психофизиологические процессы и десинхроноз у молодых людей разных регионов Сибири при переходе на летнее время в 2010 году / В. И.

- Хаснулин, А. В. Хаснулина, В. А. Красильникова // Мир науки, культуры, образования. – 2010. – № 6-1. – С. 279-283.
87. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – 2-е изд. – М. : Триада-Х, 2000. - 488 с.
88. Хронобиология и хронокардиология : тексты лекций / сост.: В. Н. Фролов [и др.] ; под ред. Ф. И. Комарова. – М. : Изд-во УДН, 1988. – 52 с.
89. Хронопатология: экспериментальные и клинические аспекты / Л. Г. Хетагурова [и др.]. – М. : Наука, 2004. – 355 с.
90. Хронопрофилактика и хронотерапия нарушений здоровья населения / Л. Г. Хетагурова [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2001. – Т.1, № 1. – С. 6-13.
91. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды / Т. К. Бреус [и др.]. – М. : Изд-во РУДН ; Полиграф сервис, 2002. – 231 с.
92. Циркадианные ритмы показателей АД и ЧСС в разных возрастных, половых и профессиональных группах / Чибисов С. М. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 6. – С. 107.
93. Чибисов, С. М. Биологические ритмы сердца и «внешний стресс» : монография / С. М. Чибисов, Л. К. Овчинникова, Т. К. Бреус. – М., 1998. – 250 с.
94. Шуйкин, Н. Н. Поведение крыс в тёмно-светлой камере: задача выбора места / Н. Н. Шуйкин, И. П. Левшина, Е. В. Липеровская // Журнал высшей нервной деятельности.– 2003. – Т.53, № 6. – С.746–753.
95. Шурлыгина, А. В. Основы хронобиологии и хрономедицины (в таблицах и схемах) : метод. пособие. – Новосибирск, 2001. – 32 с.
96. Щукин, А. И. Хронофизиологические аспекты сменного труда // Хронобиология и хрономедицина. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 402-429.
97. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И. А. Волчегорский [и др.]. – Челябинск : Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с.
98. Юматов, Е. А. Прогнозирование устойчивости к эмоциональному стрессу на основе индивидуального тестирования поведения / Е. А. Юматов, О. А.

- Мещерякова // Журнал высшей нервной деятельности. – 1990. – Т. 40, № 3. – С. 575-580.
99. Юнович, А. Э. Светодиоды как основа освещения будущего / А. Э. Юнович // Светотехника. – 2003. – № 3. – С.2-7.
100. Юшков, Б. Г. Иммунофизиология: проблемы и перспективы развития / Б. Г. Юшков, В. А. Черешнев, В. Г. Климин // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2003. – № 1. – С.47-54.
101. Aaltonen, R. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta / R. Aaltonen, T. Heikkinen, K. Nakala [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 106, № 4. – P. 802–807.
102. Akbulut, K.G. The effects of melatonin on humoral immune responses of young and aged rats / K.G. Akbulut, B. Gönül, H. Akbulut // Immunol. Invest. – 2001. – Vol. 30, № 1. – P. 17-20.
103. Alvarez-García, V. Regulation of vascular endothelial growth factor by melatonin in human breast cancer cells / V. Alvarez-García, A. González, C. Alonso-González [et al.] // J. Pineal. Res. – 2013. – Vol. 54, № 4. – P. 373-380.
104. Ambresin, G. Does agomelatine have a place in the treatment of depression? / G. Ambresin, J. Gunn // BMJ. – 2014. – Vol. 348, № 1. – P. 2157-2160.
105. Anea, C.B. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock / C.B. Anea, M. Zhang D.W. Stepp [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 11. – P. 1510-1517.
106. Anisman, H. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies / H. Anisman, Z. Merali, M.O. Poulter [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 11, № 8. – P. 963–972.
107. Anwar, M.M. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin / M.M. Anwar, A.R. Meki // Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. – 2003. – Vol. 135, № 4. – P. 539-547.
108. Arendt, J. Biological rhythms during residence in polar regions // Chronobiol. Int. – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 379-394.

109. Arjona, A. Circadian oscillations of clock genes, cytolytic factors, and cytokines in rat NK cells / A. Arjona, D.K. Sarkar // *J. Immunol.* – 2005. – Vol.174, № 12. – P.7618-7624.
110. Atkinson, G. From animal cage to aircraft cabin: an overview of evidence translation in jet lag research / G. Atkinson, A.M. Batterham, N. Dowdall[et al.] // *Eur. J. Appl Physiol.* – 2014. – Vol. 114, № 12. – P. 2459-2568.
111. Avital, A. Contrasting roles of corticosteroid receptors in hippocampal plasticity / A. Avital, M. Segal, G. Richter-Levin // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, № 36. – P. 9130-9134.
112. Baeza, I. Improvement of leucocyte functions in ovariectomised aged rats after treatment with growth hormone, melatonin, oestrogens or phyto-oestrogens / I. Baeza, C. Alvarado, P. Alvarez [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 80, №1-2. – P. 70-79.
113. Banks, W.A. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes / W.A. Banks, S.A. Farr, J.E. Morley // *Neuroimmunomodulation.* – 2003. – Vol. 10, № 6. – P. 319-327.
114. Banks, G. Genetic background influences age-related decline in visual and nonvisual retinal responses, circadian rhythms, and sleep / G. Banks, I. Heise, B. Starbuck [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 380-393.
115. Banks, W.A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction / W.A. Banks, M.A. Erickson // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 26-32.
116. Barbini, B. Dark therapy for mania: a pilot study / B. Barbini, F. Benedetti, C. Colombo [et al.] // *Bipolar. Disord.* – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 98-101.
117. Barnard, A.R. When Clocks Go Bad: Neurobehavioural Consequences of Disrupted Circadian Timing [Electronic resource]/ A.R. Barnard, Nolan P.M. // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4, № 5. – Mode of access : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2295261/pdf/pgen.1000040.pdf/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2295261/pdf/pgen.1000040.pdf) (Date of access: 19.09.2015).

118. Barrientos, R.M. Memory for context is impaired by a post context exposure injection of interleukin-1 beta into dorsal hippocampus / R.M. Barrientos, E.A. Higgins, D.B. Sprunger // *Behavioural brain research*. – 2002. – Vol. 134, № 1-2. – P. 291–298.
119. Bavithra, S. Effect of Melatonin on Glutamate: BDNF Signaling in the Cerebral Cortex of Polychlorinated Biphenyls (PCBs)-Exposed Adult Male Rats / S. Bavithra, E. Sugantha Priya, K. Selvakumar [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2015. – Vol. 40, № 9. – P.1858-1869.
120. Becker-Andre, M. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily / M. Becker-Andre, I. Wiesenberg, N. Schaeren-Wiemers // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, № 46. – P. 28531–28534.
121. Bell-Pedersen, D. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms / D. Bell-Pedersen, V.M. Cassone, D.J. Earnest [et al.] // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 544-556.
122. Bhatti, P. Nightshift work and genome-wide DNA methylation / P. Bhatti, Y. Zhang, X. Song [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 103-112.
123. Blask, D.E. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy / D.E. Blask, L.A. Sauer, R.T. Dauchy // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 113-132.
124. Boivin, D.B. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms / D.B. Boivin, P. Boudreau // *Pathol. Biol.* – 2014. – Vol. 62, № 5. – P. 292-301.
125. Bonmati-Carrion, M.A. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure / M.A. Bonmati-Carrion, R. Arguelles-Prieto, M.J. Martinez-Madrid [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 23448-23500.
126. Borjigin, J. Circadian Regulation of Pineal Gland Rhythmicity / J. Borjigin, L. S. Zhang, A.A. Calinescu // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 349, № 1. – P. 13–19.
127. Boutin, J.A. Molecular tools to study melatonin pathways and actions / J.A. Boutin, V. Audinot, G. Ferry [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26, № 8. – P. 412-419.

128. Brainard, G.C. Photons, clocks, and consciousness / G.C. Brainard, J.P. Hanifin // *J. Biol. Rhythms*. — 2005. — Vol. 20. — P. 314–325.
129. Bromundt, V. Cajochen Circadian sleep-wake cycles, well-being, and light therapy in borderline personality disorder / V. Bromundt, A. Wirz-Justice, C. Kyburz [et al.] // *J. Pers. Disord.* — 2013. — Vol. 27, № 5. — P. 680-696.
130. Brown, S.A. Circadian rhythms. A new histone code for clocks? // *Science*. — 2011. — Vol. 333, № 6051. — P. 1833-1834.
131. Brudnowska, J. Night shift work and cancer risk: a literature review / J. Brudnowska, B. Peplowska // *Med. Pr.* — 2011. — Vol. 62, № 3. — P. 323-338.
132. Brzozowska, I. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease / I. Brzozowska, M. Strzalka, D. Drozdowicz [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2014. — Vol. 20, № 30. — P. 4807-4815.
133. Bubenik, G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // *Dig Dis Sci.* — 2002. — Vol. 47 (10). — P. 2336-2348.
134. Buijs, R.M. Organization of circadian functions: interaction with the body / R.M. Buijs, F.A. Scheer, F. Kreier [et al.] // *Prog. Brain Res.* — 2006. — Vol. 153. — P. 341-360.
135. Burke, T.M. Combination of light and melatonin time cues for phase advancing the human circadian clock / T.M. Burke, R.R. Markwald, E.D. Chinoy [et al.] // *Sleep*. — 2013. — Vol. 36, № 11. — P. 1617-1624.
136. Cabrera, J. Melatonin decreases cell proliferation and induces melanogenesis in human melanoma SK-MEL-1 cells / J. Cabrera, G. Negrín, F. Estévez [et al.] // *J. Pineal. Res.* — 2010. — Vol. 49, № 1. — P.45-54.
137. Cagnacci, Influences of melatonin administration on the circulation of women / A. Cagnacci, S. Arangino, M. Angiolucci // *A. Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, № 2, Pt 2. — P. 335-338.

138. Cagnacci, A. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women / A. Cagnacci, M. Cannoletta, A. Renzi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18, № 12, Pt 1. – P. 1614-1618.
139. Cajochen, C. Alerting effects of light // *Sleep Med. Rev.* –2007. –Vol. 11, № 6. – P. 453-464.
140. Cajochen, C. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // C. Cajochen, K. Krauchi, A. Wirz-Justice / *J. Neuroendocrinol.* – 2003. –Vol. 15 – P. 432–437.
141. Calvo, J.R. Immunomodulatory role of melatonin: specific binding sites in human and rodent lymphoid cells / J.R. Calvo, M. Raffi-El-Indrissi, D. Pozo [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 1995. – Vol. 18. – P.119–126.
142. Campeau, S. Stress modulation of cognitive and affective processes / S. Campeau, I. Liberzon, D. Morilak [et al.] // *Stress.* – 2011. – Vol. 14, № 5. – P.503-519.
143. Campino, C. Melatonin reduces cortisol response to ACTH in humans / C. Campino, F. Valenzuela, E. Arteaga [et al.] // *Rev. Med. Chil.* –2008. –Vol. 136, № 11. – P. 1390-1397.
144. Cannon, C.P. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI IIIB) / C.P. Cannon, C.H. McCabe, P.H. Stone [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79, № 3. – P. 253–258.
145. Capelli, E. Evaluation of gene expression in human lymphocytes activated in the presence of melatonin / E. Capelli, I. Campo, S. Panelli // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – Vol. 2, № 7. – P. 885-892.
146. Capuron, L. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. / L. Capuron, A.H. Miller // *Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 130, № 2. – P. 226-238.
147. Cardinali, D.P. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives / D.P. Cardinali, M.G. Ladizesky, V. Boggio [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 81-87.

148. Carrillo-Vico, A. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness / A. Carrillo-Vico, R.J. Reiter, P.J. Lardone [et al.] // *Curr. Opin. Investig Drugs*. – 2006. – Vol. 7, № 5. – P. 423-431.
149. Castanon-Cervantes, O. Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption / O. Castanon-Cervantes, M. Wu, J.C. Ehlen [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol.185, № 10. – P. 5796-5805.
150. Cavadini, G. TNF- $\alpha$  suppresses the expression of clock genes by interfering with E-box-mediated transcription / G. Cavadini, S. Petrzilka, P. Kohler [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104, № 31. – P. 12843-12848.
151. Cawley, N. Reduced gamma-aminobutyric acid concentration is associated with physical disability in progressive multiple sclerosis / N. Cawley, B.S. Solanky, N. Muhlert [et al.] // *Brain*. – 2015. – Vol. 138, Pt. 9. – P. 2584-2595.
152. Celinski, K. Melatonin or L-tryptophan accelerates healing of gastroduodenal ulcers in patients treated with omeprazole / K. Celinski, S.J. Konturek, P.C. Konturek [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2011. – Vol. 50, № 4. – P.389-394.
153. Cernysiov, V. Influence of circadian time and lighting conditions on expression of melatonin receptors 1 and 2 in murine lymphocytes / V. Cernysiov, R. Bozaite, M. Mauricas [et al.] // *In Vivo*. –2014. - Vol. 28, № 5. - P. 831-835.
154. Cernysiov, V. The expression of MTNR3 and nuclear receptors in murine leucocytes / V. Cernysiov, R. Bozaite, M. Mauricas [et al.] // *In Vivo*. – 2014. –Vol. – 24, № 5. – P. 827-830.
155. Chakir, I. Pineal melatonin is a circadian time-giver for leptin rhythm in Syrian hamsters / I. Chakir, S. Dumont, P. Pévet [et al.] // *Front Neurosci*. – 2015. – Vol. 9. – P. 190.
156. Chamorro, P. Effects of light-emitting diode radiations on human retinal pigment epithelial cells in vitro / E. Chamorro, C. Bonnin-Arias, M.J. Pérez-Carrasco [et al.] // *Photochem Photobiol*. – 2013. – Vol. 89, №2. – P. 468-473.
157. Chan, M.-C. Circadian rhythms: From basic mechanisms to the intensive care unit / M.-C. Chan, P.M. Spieth, K. Quinn [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 40, № 1. –

P. 246-253.

158. Chellappa, S.L. Human melatonin and alerting response to blue-enriched light depends on a polymorphism in the clock gene PER3 / S.L. Chellappa, A.U. Viola, C. Schmidt [et al.] / *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 433–437.

159. Chen, W.J. The influence of interfered circadian rhythm on pregnancy and neonatal rats / W.J. Chen, W.J. Sheng, Y.H. Guo [et al.] // *Sheng. LiXueBao.* – 2015. – Vol. 67, № 5. – P. 521-526.

160. Cheng, X.P. Melatonin modulates the GABAergic response in cultured rat hippocampal neurons / X.P. Cheng, H. Sun, Z.Y. Ye [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 119, № 2. – P. 177-185.

161. Cho, K. Chronic jet lag produces cognitive deficits / K. Cho, A. Ennaceur, J.C. Cole [et al.] // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20, № 6. – P. 66.

162. Cho, Y. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment / Y. Cho, S.H. Ryu, B.R. Lee [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 9. – P. 1294-1310.

163. Choi, E.Y. Melatonin inhibits *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and interleukin-6 in murine macrophages by suppressing NF- $\kappa$ B and STAT1 activity / E.Y. Choi, J.Y. Jin, J.Y. Lee [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2011. – Vol. 50, № 2. – P. 197-206.

164. Claustrat, B. The basic physiology and pathophysiology of melatonin / B. Claustrat, J. Brun, G. Chazot // *Sleep Med. Rev.* – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 11-24.

165. Cohen, S.E. Circadian Rhythms in Cyanobacteria / S.E. Cohen, S.S. Golden // *Microbiol. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 79, № 4. – P. 373-385.

166. Collado Mateo, M.J. Morningness-eveningness and sleep habits among adolescents: age and gender differences / M.J. Collado Mateo, J.F. Díaz-Morales, C. Escribano Barreno [et al.] // *Psicothema.* – 2012. – Vol. 24, №3. – P. 410-415.

167. Conrad, C.D. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment / C.D. Conrad, L.A. Galea, Y. Kuroda [et al.] // *Behav. Neurosci.* – 1996. – Vol. 110, № 6. – P. 1321-1334.

168. Coto-Montes, A. Antioxidative effects of melatonin in *Drosophila melanogaster*: antagonization of damage induced by the inhibition of catalase / A. Coto-Montes, R. Hardeland // *J. Pineal. Res.* – 1999. – Vol. 27, № 3. – P. 154-158.
169. Cornelisse, S. A Randomized Trial on Mineralocorticoid Receptor Blockade in Men: Effects on Stress Responses, Selective Attention, and Memory / S. Cornelisse, M. Joëls, T. Smeets // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, № 13. – P. 2720–2728.
170. Craig, L.A. Cholinergic depletion of the medial septum followed by phase shifting does not impair memory or rest-activity rhythms measured under standard light/dark conditions in rats // L.A. Craig, N.S. Hong, J. Kopp [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2009. – Vol. 79, № 1. – P. 53-62.
171. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody forming cells // *Nature.* – 1965. – Vol. 207, № 5001. – P. 1106 – 1107.
172. Currier, N.L. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity / N.L. Currier, L.Z. Sun, S.C. Miller // *J Neuroimmunol.* – 2000. – Vol. 104, № 2. – P. 101-108.
173. Curtis, A.M. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress / A.M. Curtis, Y. Cheng, S. Kapoor [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, № 9. – P. 3450–3455.
174. Cutando, A. Role of melatonin in cancer treatment / A. Cutando, A. López-Valverde, S. Arias-Santiago [et al.] // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 2747-2753.
175. Dai, J. Transcriptional repression of ROR $\alpha$  activity in human breast cancer cells by melatonin / J. Dai, P.T. Ram, L. Yuan [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2001. – Vol. 176, № 1-2. – P. 111–120.
176. Dallaspezia, S. Chronobiological Therapy for Mood Disorders / S M. Dallaspezia, M. Suzuki, F. Benedetti // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 95.
177. Dantzer, R. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor, G.G. Freund [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P.46-56.

178. Das, A. Overexpression of melatonin membrane receptors increases calcium-binding proteins and protects VSC4.1 motoneurons from glutamate toxicity through multiple mechanisms / A. Das, G. Wallace, R.J. Reiter [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 58-68.
179. de Farias, T.S. Pinealectomy interferes with the circadian clock genes expression in white adipose tissue / T.S. de Farias, A.C. de Oliveira, S. Andreotti [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2015. – Vol. 58, № 3. – P. 251-261.
180. De Souza, C.M. The midpoint of sleep on working days: a measure for chronodisruption and its association to individuals' well-being / C.M. De Souza, M.P. Hidalgo // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 3. – P. 341-348.
181. Derlacz, R.A. Melatonin-induced modulation of glucose metabolism in primary cultures of rabbit kidney-cortex tubules / R.A. Derlacz, P. Poplawski, M. Napierala [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2005. – Vol. 38, № 3. – P. 164-169.
182. Devan, B.D. Circadian phase-shifted rats show normal acquisition but impaired long-term retention of place information in the water task / B.D. Devan, E.H. Goad, H.L. Petri [et al.] // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2001. – Vol. 75, № 1. – P. 51-62.
183. Deverman, B.E. Cytokines and CNS development / B.E. Deverman, P.H. Patterson // *Neuron.* – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 61-78.
184. Dhabhar, F.S. Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms / F.S. Dhabhar, A.H. Miller, B.S. McEwen [et al.] // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 10. – P. 5511-5527.
185. Dhabhar, F.S. Stress-induced redistribution of immune cells -from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones - Curt Richter Award winner / F.S. Dhabhar, W.B. Malarkey, E. Neri [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 37, № 9. – P.1345-1368.
186. Di Bella, G. Melatonin Anticancer Effects: Review / G. Di Bella, F. Mascia, L. Gualano [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 2410-2430.
187. Dilger, R. N. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system / R. N. Dilger, R. W. Johnson // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84, № 4. – P. 932-939.

188. Dong, C. Melatonin inhibits mitogenic cross-talk between retinoic acid-related orphan receptor alpha (RORalpha) and ERalpha in MCF-7 human breast cancer cells / C. Dong, L. Yuan, J. Dai [et al.] // *Steroids*. – 2010. – Vol. 75, № 12. – P 944-951.
189. Dorofteiu, M. The phagocytic activity of rats with stereotaxic distractions in the main zones of amygdala / M. Dorofteiu, R. Orasan, C. Marina [et al.] // *Eur. J. Physiology*. – 1995. – Vol. 4. – P. 109.
190. Dubocovich, M.L. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals / M.L. Dubocovich, M. Markowska // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 101-110.
191. Dubocovich, M.L. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors / M.L. Dubocovich, M.A. Rivera-Bermudez, M.J. Gerdin [et al.] // *Front. Biosci*. – 2003. – Vol. 8. – P. 1093–1108.
192. Dunn, A.J. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress / A.J. Dunn, J. Wang, T. Ando // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 1999. – Vol. 461. – P. 117–127.
193. Elzinga, B.M. Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation / B.M. Elzinga, K. Roelofs // *Behav. Neurosci*. – 2005. – Vol. 119, № 1. – P. 98-103.
194. Engelhardt, B. Molecular mechanisms involved in T cell migration across the blood–brain barrier // *J. Neural. Transm*. – 2006. – Vol. 113, № 4. – P. 477-485.
195. Erren, T.C. Light Hygiene: Time to make preventive use of insights old and new into the nexus of the drug light, melatonin, clocks, chronodisruption and public health / T.C. Erren, R.J. Reiter // *Med. Hypotheses*. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 537-541.
196. Erren, T.C. Defining chronodisruption / T.C. Erren, R.J. Reiter // *J. Pineal. Res*. – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. 245-247.
197. Everson, C.A. Sustained sleep deprivation impairs host defense // *Am. J. Physiol*. – 1993. – Vol. 265, № 5, Pt 2. – P. 1148-1154.
198. Espino, J. Oxidative Stress and Immunosenescence: Therapeutic Effects of Melatonin [Electronic resource] / J. Espino, J. A. Pariente, A. B. Rodríguez // *Oxid Med. Cell Longev*. – 2012. – Mode of access :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549369/pdf/OXIMED2012-670294.pdf> (Date of access: 06.04.2015).

199. Facciola, G. Cytochrome P450 isoforms involved in melatonin metabolism in human liver microsomes / G. Facciola, M. Hidestrand, C. von Bahr [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 881–888.

200. Faraut, B. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery / B. Faraut, K.Z. Boudjeltia, L. Vanhamme [et al.] // *Sleep Med. Rev.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P.137-149.

201. Ferreira, C. S Melatonin: cell death modulator / C.S. Ferreira, C.C. Maganhin, R.S. Simões [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56, № 6. – P.715-718.

202. Figueiro, M.G. A train of blue light pulses delivered through closed eyelids suppresses melatonin and phase shifts the human circadian system / M.G. Figueiro, A. Bierman, M.S. Rea // *Nat Sci Sleep.* – 2013. – Vol. 5. – P. 133-141.

203. Figueiro, M.G. Circadian effectiveness of two polychromatic lights in suppressing human nocturnal melatonin / M.G. Figueiro, M.S. Rea, J.D. Bullough // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 406, № 3. – P. 293-297.

204. Figueiro, M. G. Preliminary evidence that both blue and red light can induce alertness at night [Electronic resource] / M. Figueiro, A. Bierman, B. Plitnick [et al.] // *BMC Neurosci.* – 2009. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744917/pdf/1471-2202-10-105.pdf>. (Date of access: 07.05.2015).

205. Filipski, E., Effects of light and food schedules on liver and tumor molecular clocks in mice / E. Filipski, P.F. Innominato, M.W. Wu [ et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 507– 517.

206. Fischer, T.W. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair / T.W. Fischer, A. Slominski, M.A. Zmijewski [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol. 17, № 9. – P. 713–730.

207. Fischer, T.W. Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and attenuates activation of initiator (casp-9) and effector caspases (casp-3/casp-7) and

- PARP in UVR-exposed HaCaT keratinocytes / T.W. Fischer, M.A. Zmijewski, J. Wortsman [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2008. – Vol. 44, № 4. – P. 397-407.
208. Frank, E, Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder / E. Frank, H.A. Swartz, E. Boland // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 325-332.
209. Froy, O. Circadian rhythms, aging, and life span in mammals // *Physiology.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 225-235.
210. Galano, A. On the direct scavenging activity of melatonin towards hydroxyl and a series of peroxy radicals // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2011. – Vol. 13, № 15. – P. 7178-7188.
211. Galano, A. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination / A. Galano, D.X. Tan, R.J. Reiter // *J. Pineal. Res.* – 2011. – Vol. 51, № 1. – P. 1-16.
212. Gan, Y. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies / Y. Gan, C. Yang, X. Tong [et al.] // *Occup. Environ Med.* – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 72-78.
213. Gamaldo, C.E. Tick-tock-tick-tock: the impact of circadian rhythm disorders on cardiovascular health and wellness / C.E. Gamaldo, Y. Chung, Y.M. Kang [et al.] // *J Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, № 12. – P.921-929.
214. García-Mauriño, S. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines / S. García-Mauriño, D. Pozo, J.R. Calvo [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2000. – Vol. 29, № 3. – P. 129-137.
215. García-Mauriño, S. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production / S. García-Mauriño, D. Pozo, A. Carrillo-Vico [et al.] // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 65, № 20. – P. 2143-2150.
216. Gery, S. The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells / S. Gery, N. Komatsu, L. Baldjyan[et al.] // *Mol. Cell.* – 2006. – Vol. 22, № 3. – P. 375-382.
217. Gibbs, J. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and

- glucocorticoid action / J. Gibbs, L. Ince, L. Matthews [et al.] // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 919-926.
218. Girouard, H. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. / H. Girouard, C. Chulak, M. Lejossec [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, № 8. – P. 1369-1377.
219. Golden, R.N. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence / R.N. Golden, B.N. Gaynes, R.D. Ekstrom [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162, № 4. – P. 656-662.
220. Goldman, B.D. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement // *J. Biol. Rhythms.* – 2001. – Vol. 16, № 4. – P. 283-301.
221. Gomez-Moreno, G. Melatonin in diseases of the oral cavity / G. Gomez-Moreno, J. Guardia, M.J. Ferrera [et al.] // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 242–247.
222. Grace, M.S. Melatonin deacetylation: retinal vertebrate class distribution and *Xenopus laevis* tissue distribution / M.S. Grace, G.M. Cahill, J.C. Besharse // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 559, № 1. – P. 56–63.
223. Green, E. A. Melatonin reduces tachycardia in Postural Tachycardia Syndrome (POTS): A Randomized, Crossover Trial / E. A. Green, B. K. Black, I. Biaggioni [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 105–112.
224. Grossman, E. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Grossman, M. Laudon, N. Zisapel // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2011. – Vol. 7. – P. 577-584.
225. Gupta, B.B. Molecular components and mechanism of adrenergic signal transduction in mammalian pineal gland: regulation of melatonin synthesis / B.B. Gupta, R. Spessert, L. Vollrath // *Indian J. Exp. Biol.* – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 115-149.
226. Gupta, Y.K. Neuroprotective role of melatonin in oxidative stress vulnerable brain / Y.K. Gupta, M. Gupta, K. Kohli // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 47, № 4. – P. 373-386.

227. Guggenhuber, S. Impaired 2-AG Signaling in Hippocampal Glutamatergic Neurons: Aggravation of Anxiety-Like Behavior and Unaltered Seizure Susceptibility / S. Guggenhuber, H. Romo-Parra, L. Bindila [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 1-6.
228. Gutierrez, E.G. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse / E.G. Gutierrez, W.A. Banks, A. Kastin // *J. Journal of neuroimmunology.* – 1993. – Vol. 47. – P. 169–176.
229. Haffen, E. Measuring circadian rhythm / E. Haffen // *Encephale.* – 2009. – Vol. 35, Suppl. 2. – P. 63-67.
230. Hafting, T. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex / T. Hafting, M. Fyhn, S. Molden [et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol. 436. – P. 801–806.
231. Haldar, C. Melatonin blocks dexamethasone-induced immunosuppression in a seasonally breeding rodent Indian palm squirrel, *Funambulus pennant* / C. Haldar, S. Rai, R. Singh // *Steroids.* – 2004. – Vol. 69, № 6. – P. 367-377.
232. Hall, C.S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity // *J. comp. physiol. Psychol.* – 1936. – Vol. 22. – P. 345-352.
233. Halberg, F. Chronobiology and chronomics: detecting and applying the cycles of nature / F. Halberg, G. Cornélissen, D. Wilson [et al.] // *Biologist.* – 2009. – Vol. 56, № 4. – P. 209-214.
234. Halgamuge, M.N. Critical time delay of the pineal melatonin rhythm in humans due to weak electromagnetic exposure // *Indian J. Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 50, № 4. – P. 259-265.
235. Hanisch, U. K. Microglia as a source and target of cytokines // *Glia.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 140–155.
236. Hardeland, R. Chronobiology of Melatonin beyond the Feedback to the Suprachiasmatic Nucleus-Consequences to Melatonin Dysfunction // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 5817-5841.

237. Hardeland, R. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling / R. Hardeland, J.A. Madrid, D.X. Tan, [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 139-166.
238. Hardeland, R. Non-vertebrate melatonin / R. Hardeland, B. Poeggeler // *J. Pineal Res.* – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 233-241.
239. Hardeland, R. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: antioxidative protection and formation of bioactive substances / R. Hardeland, R.J. Reiter, B. Poeggeler [et al.] // *Neurosci.Biobehav. Rev.* – 1993. – Vol. 17, № 3. – P. 347–357.
240. Hashimoto, K. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders / K. Hashimoto, A. Sawa, M. Iyo // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 1310-1316.
241. Hazlerigg, D.G. Seasonal photoperiodism in vertebrates: from coincidence to amplitude / D.G. Hazlerigg, G.C. Wagner // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 83-91.
242. Henckens, M.J. Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans / M.J. Henckens, E.J. Hermans, Z. Pu [et al.] // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29, № 32. – P. 10111-10119.
243. Huang, S.H. Melatonin decreases TLR3-mediated inflammatory factor expression via inhibition of NF-kappa B activation in respiratory syncytial virus-infected RAW264.7 macrophages / S.H. Huang, X.J. Cao, W. J. Wei // *J. Pineal. Res.* – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 93-100.
244. Huang, Y. Exaggerated sickness behavior and brain proinflammatory cytokine expression in aged mice in response to intracerebroventricular lipopolysaccharide / Y. Huang, C.J. Henry, R. Dantzer [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2008. – Vol. 29, № 11. – P. 1744–1753.
245. Hui, L. Serum proteomic profiling associated with immune system impaired by stress using ProteinChip technology / L. Hui, H. Diandong, Z. Baoxia [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 326-330.

246. Husse, J. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: Alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time / J. Husse, G. Eichele, H. Oster // *Bioessays*. – 2015. – Vol. 37, № 10. – P. 1119-1128.
247. Jacobs G.H. Evolution of colour vision in mammals // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol Sci.* – 2009. – Vol. 364, № 1531. – P. - 2957-2967.
248. Jacobs, G.H. Influence of cone pigment coexpression on spectral sensitivity and color vision in the mouse / G.H. Jacobs, G.A. Williams, J.A. Fenwick [et al.] / *Vision Res.* – 2004. – Vol. 44, № 14. – P. 1615-1622.
249. Jaworek, J. Melatonin influences pancreatic cancerogenesis / J. Jaworek, A. Leja-Szpak // *Histol. Histopathol.* – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 423-431.
250. Jaworek, J. Melatonin as modulator of pancreatic enzyme secretion and pancreatoprotector / J. Jaworek, K. Nawrot-Porabka, A. Leja-Szpak [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58, № 6. – P. 65-80.
251. Jehan, S. Sleep Disorders in Postmenopausal Women [Electronic resource] / S. Jehan, A. Masters-Isarilov, I. Salifu [et al.] // *J. Sleep Disord Ther.* – 2015. – Vol. 4, № 5. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621258/pdf/nihms724718.pdf> (Date of access: 07.07.2015).
252. Jetten, A.M. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism // *Nucl. Recept. Signal.* – 2009. – Vol. 7. – P.1-32.
253. Jin, X. Targeted disruption of the mouse Mel(1b) melatonin receptor / X. Jin, C. von Gall, R.L. Pieschl [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* –2003. – Vol. 23, № 3. – P. 1054-1060.
254. Jones, B.E. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems // *Ann NY Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1129. – P. 26-34.
255. Jurvelin, H. Transcranial bright light treatment via the ear canals in seasonal affective disorder: a randomized, double-blind dose-response study [Electronic

- resource] / H. Jurvelin, T. Takala, J. Nissilä [et al.] // BMC Psychiatry. – 2014. – Vol. 14. – Mode of access : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207317/pdf/12888\\_2014\\_Article\\_288.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207317/pdf/12888_2014_Article_288.pdf) (Date of access: 15.07.2015).
256. Juster, R.P. A clinical allostatic load index is associated with burnout symptoms and hypocortisolemic profiles in healthy workers / R.P. Juster, S. Sindi, M.F. Marin [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2011. – Vol. 36, № 6. – P. 797-805.
257. Iitaka, C. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock / C. Iitaka, K. Miyazaki, T. Akaike [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 33. – P.29397-29402.
258. Iriti, M. Melatonin in traditional Mediterranean diets / M. Iriti, E.M. Varoni, S. Vitalini // J. Pineal Res. –2010. – Vol.49, № 2. – P. 101-105.
259. Irwin, M Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans / M. Irwin, J. McClintick, C. Costlow [et al.] // FASEB J. – 1996. – Vol. 10, № 5. – P. 643-653.
260. Kamdar, B.B. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis / B.B. Kamdar, A.I. Tergas, F.J. Mateen [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2013. – Vol. 138, № 1. – P. 291-301.
261. Kadoma, Y. Radical-scavenging activity of melatonin, either alone or in combination with vitamin E, ascorbate or 2-mercaptoethanol as co-antioxidants, using the induction period method / Y. Kadoma, S. Fujisawa // In Vivo. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 49-53.
262. Kaewsuk, S. Melatonin attenuates methamphetamine-induced reduction of tyrosine hydroxylase, synaptophysin and growth-associated protein-43 levels in the neonatal rat brain / S. Kaewsuk, K. Sae-ung, P. Phansuwan-Pujito [et al.] // Neurochem Int. – 2009. – Vol. 55, № 6. – P. 397-405.
263. Kalsbeek, A. Circadian disruption and scn control of energy metabolism / A. Kalsbeek, F.A. Scheer, S. Perreau-Lenz [et al.] // FEBS Lett. – 2011. – Vol. 585, № 10. – P. 1412-1426.

264. Karabacak, Y. The effect of modafinil on the rat dopamine transporter and dopamine receptors D1-D3 paralleling cognitive enhancement in the radial arm maze [Electronic resource]/ Y. Karabacak, S. Sase Y.D. Aher [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9, № 215. –Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541367/> (Date of access: 09.09.2015).
265. Karatsoreos, I.N. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability / I.N. Karatsoreos, B.S. McEwen // *Trends Cogn. Sci.* – 2011. – Vol. 15, № 12. – P. 576-584.
266. Karbownik, M. Potential anticarcinogenic action of melatonin and other antioxidants mediated by antioxidative mechanisms // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 39-44.
267. Kasper, S. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients / S. Kasper, G. Hajak // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (8). – P.814-821.
268. Katz, G. Jet lag and psychotic disorders / G. Katz // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 187-192.
269. Keller, M. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses / M. Keller, J. Mazuch, U. Abraham [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106, № 50. – P. 21407-21412.
270. Kemp, D.M. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling / D.M. Kemp, M. Ubeda, J.F. Habener // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2002. – Vol. 191, № 2. – P. 157-166.
271. Kim, M.J. Circadian Rhythm Sleep Disorders / M.J. Kim, J.H. Lee, J.F. Duffy // *J. Clin. Outcomes Manag.* – 2013. – Vol. 20, № 11. – P. 513-528.
272. Kitagami, T. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier / T. Kitagami, K. Yamada, H. Miura [et al.] // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 978, № 1-2. – P. 104–114.

273. Kitazawa, M. Circadian rhythms, metabolism, and insulin sensitivity: transcriptional networks in animal models // *Curr. Diab. Rep.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 223-228.
274. Kivimäki, M. Shift work as a risk factor for future type 2 diabetes: evidence, mechanisms, implications, and future research directions /M. Kivimäki, G.D. Batty, C. Hublin // *PLoS Med.* – 2011. – Vol. 8, № 12. – P. 1-3.
275. Kon, N. Cell-based inhibitor screening identifies multiple protein kinases important for circadian clock oscillations [Electronic resource] / N. Kon, Y. Sugiyama, H. Yoshitane [et al.] // *Commun. Integr. Biol.* – 2015. – Vol. 8 (4). – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594307/pdf/kcib-08-04-982405.pdf> (Date of access: 17.09.2015).
276. Kong, W. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation, inhibits antigen-specific Th1/Th17 differentiation and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis / W. Kong, J.H. Yen, D. Ganea // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P.872-882.
277. Konturek, S.J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brzozowski // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57, № 5. – P. 51-66.
278. Korf, H.W. The circadian system and melatonin: lessons from rats and mice / H.W. Korf, C. Von Gall, J.H. Stehle // *J. Chronobiol. Int.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 697-710.
279. Korkmaz, A. Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials /A. Korkmaz, R.J. Reiter, T. Topal [et al.] // *Mol. Med.* – 2009. – Vol. 15, №1-2. – P. 43–50.
280. Kovacic, P. Cell signaling, receptors, electrical effects and therapy in circadian rhythm / P. Kovacic, R.J. Somanathan // *Recept. Signal Transduct Res.* – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 267-275.
281. Koyama, H. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation / H. Koyama, O. Nakade, Y. Takada [et al.] // *J. Bone Miner.*

Res. – 2002. – Vol. 17, №7. – P. 1219-1229.

282. Kräuchi, K. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature / K. Kräuchi, C.Cajochen, D. Möri [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272, №4, Pt 2. – P. 1178-1188.

283. Krishnan, H.C. Synchrony and desynchrony in circadian clocks: impacts on learning and memory / H.C. Krishnan, L.C. Lyons // *Learn Mem.* – 2015. – Vol. 22, №9. – P. 426-437.

284. Krugers, H.J. Corticosterone shifts different forms of synaptic potentiation in opposite directions / H.J. Krugers, D.N. Alfarez, H. Karst [et al.] // *Hippocampus.* – 2005. – Vol. 15, № 6. – P.697-703.

285. La Fleur, S.E. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations / S.E. La Fleur, A. Kalsbeek, J. Wortel [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2001. – Vol. 13, № 12. – P.1025-1032.

286. Landgraf, D. Embryonic development of circadian clocks in the mammalian suprachiasmatic nuclei / D. Landgraf, C.E. Koch, H. Oster // *Front. Neuroanat.* – 2014. – Vol. 8. – P. 143.

287. Leal, S.L. Neurocognitive Aging and the Hippocampus across Species / S.L. Leal, M.A. Yassa // *Trends in neurosci.* – 2015. – Vol. 38, № 12. – P. 800-812.

288. Leatherwood, W.E. Effect of airline travel on performance: a review of the literature / W.E. Leatherwood, J.L. Dragoo // *Br. J. Sports Med.* – 2013. – Vol. 47, № 9. – P. 561-567.

289. Leja-Szpak, A. Melatonin induces pro-apoptotic signaling pathway in human pancreatic carcinoma cells (PANC-1) / A. Leja-Szpak, J. Jaworek , P. Pierzchalski [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 248-255.

290. Leproult, R. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss / R. Leproult, U. Holmbäck, E. Van Cauter // *Diabetes.* –2014. – Vol. 63, № 6. – P. 1860-1869.

291. Lerner, A.B. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands / A.B. Lerner, J.D. Case, Y. Takahashi // *J. Biol. Chem.* – 1960. – Vol. 235. – P. 1992-1997.

292. Levite, M. Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 8, № 4. – P. 460–471.
293. Lewy, A.J. Circadian uses of melatonin in humans / A.J. Lewy, J. Emens, A. Jackman [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2006. – Vol. 23, № 1-2. – P. 403-412.
294. Li, G.L. Melatonin modulates gamma-aminobutyric acid(A) receptor-mediated currents on isolated carp retinal neurons / G.L. Li, P. Li, X.L. Yang // *Neurosci. Lett.* – 2001. – Vol. 301, № 1. – P. 49-53.
295. Logan, R.W. Chronic Stress Induces Brain Region-Specific Alterations of Molecular Rhythms that Correlate with Depression-like Behavior in Mice / R.W. Logan, N. Edgar, A.G. Gillman [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 78, № 4. – P. 249-258.
296. López-Burillo, S. Melatonin, xanthurenic acid, resveratrol, EGCG, vitamin C and alpha-lipoic acid differentially reduce oxidative DNA damage induced by Fenton reagents: a study of their individual and synergistic actions / S. López-Burillo, D.X. Tan, J.C. Mayo [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 269-277.
297. López González, M.A. Lymphocytes of patients with auto-immune deafness present type II collagen hyporeactivity in the presence of the pineal hormone melatonin / M.A. López González, F. Mata Maderuelo, F. Delgado Moreno // *Acta Otorrinolaringol. Esp.* – 2000. – Vol. 51, № 4. – P. 314-318.
298. Luchetti, F. ERK MAPK activation mediates the antiapoptotic signaling of melatonin in UVB-stressed U937 cells / F. Luchetti, M. Betti, B. Canonico [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. 339-351
299. Lupien, S.J. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans / S.J. Lupien, C.J. Gillin, R.L. Hauger // *Behav. Neurosci.* – 1999. – Vol. 113, № 3. – P. 420-430.
300. Machi, M.S. The relationship between shift work, sleep, and cognition in career emergency physicians / M.S. Machi, M. Staum, C.W. Callaway [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 85-91.

301. Maestroni, G.J. T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin // *J. Pineal. Res.* – 1995. – Vol. 18, № 2. – P. 84-89.
302. Man, G.C. Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis / G.C. Man, J.H. Wong, W.W. Wang [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 395–402.
303. Margheri, M. Combined effects of melatonin and all-trans retinoic acid and somatostatin on breast cancer cell proliferation and death: molecular basis for the anticancer effect of these molecules / M. Margheri, N. Pacini, A. Tani [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 681, № 1-3. – P. 34-43.
304. Martin, J.S. Depression among cardiovascular disease patients on a consultation-liaison service at a general hospital in Jamaica / J.S. Martin, S.M. Neita, R.C. Gibson // *West Indian Med. J.* – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 499-503.
305. Martín, V. Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin / V. Martín, F. Herrera, P. Carrera-Gonzalez [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 166, № 2. – P. 1081-1088.
306. Martinez-Nicolas, A. Crosstalk between environmental light and internal time in humans / A. Martinez-Nicolas, E. Ortiz-Tudela, J.A. Madrid [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2011. – Vol. 28, № 7. – P. 617-629.
307. Martinez-Nicolas, A. Day-night contrast as source of health for the human circadian system. / A. Martinez-Nicolas, J.A. Madrid, M.A. Rol // *Chronobiol. Int.* – 2014. – Vol. 31, № 3. – P. 382-393.
308. Masana, M.I. MT (2) melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery / M.I. Masana, S. Doolen, C. Ersahin [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302, № 3. – P. 1295-1302.
309. Mazzoccoli, G. Time-related dynamics of variation in core clock gene expression levels in tissues relevant to the immune system / G. Mazzoccoli, R.B. Sothorn, A. Greco [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 869-879.
310. McAfoose, J. Evidence for a cytokine model of cognitive function / J. McAfoose, B.T. Baune // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 355-366.

311. McEwen, B.S. Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load / B.S. McEwen, I.N. Karatsoreos // *Sleep Med. Clin.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1-10.
312. McIsaac, W.M. The metabolism of serotonin (5-hydroxytryptamine) / W.M. McIsaac, I.H. Page // *J. Biol. Chem.* – 1959. – Vol. 234, № 4. – P. 858-864.
313. McMullan, C.J. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes / C.J. McMullan, E.S. Schernhammer, E.B. Rimm [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, № 13. – P. 1388–1396.
314. Meerlo, P. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity / P. Meerlo, A. Sgoifo, D. Suchecki // *Sleep Med. Rev.* – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 197-210.
315. Meier-Ewert, H.K. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk / H.K. Meier-Ewert, P.M. Ridker, N. Rifai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 4. – P. 678-683.
316. Messner, M. Tissue retention and subcellular distribution of continuously infused melatonin in rats under near physiological conditions / M. Messner, R. Hardeland, A. Rodenbeck [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1998. – Vol. 25, № 4. – P. 251-259.
317. Michalik, A. «Jet-lag» – pathophysiology and methods of prevention and treatment / A. Michalik, R. Bobiński // *Przegl. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 63, № 4. – P. 589-595.
318. Mihandoost, E. Can Melatonin Help Us in Radiation Oncology Treatments? [Electronic resource] / E. Mihandoost, A. Shirazi, S.R. Mahdavi [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037598/pdf/BMRI2014-578137.pdf> (Date of access: 12.05.2015).
319. Monk, T.H. Aging human circadian rhythms: conventional wisdom may not always be right // *J. Biol. Rhythms.* – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 366-374.
320. Morgan, M. Are current techniques of inguinal hernia repair optimal? A survey in the United Kingdom / M. Morgan, A. Reynolds, A.V. Swan [et al.] // *Coll. Surg. Engl.* – 1991. – Vol. 73, № 6. – P. 341-345.

321. Morris, R.G. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat // *J. Neurosci. Methods.* – 1984. – Vol. 11, № 1. – P. 47–60.
322. Mrak, R. E. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration / R. E. Mrak, W. S. Griffin // *Neurobiol. Aging.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 349-354.
323. Muindi, E. The acute effects of light on murine sleep during the dark phase: importance of melanopsin for maintenance of light-induced sleep /F. Muindi,J.M. Zeitzer, D. Colas [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 37, № 11. – P. 1727-1736.
324. Musazzi, L. Functional and Structural Remodeling of Glutamate Synapses in Prefrontal and Frontal Cortex Induced by Behavioral Stress / L. Musazzi, G. Treccani, M. Popoli // *Front. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 6. – P. 60.
325. Musshoff, U. Melatonin receptors in rat hippocampus: molecular and functional investigations / U. Musshoff, D. Riewenherm, E. Berger[et al.] // *Hippocampus.* – 2002. – Vol. 12. – P. 165–173.
326. Mustard, C. Work injury risk by time of day in two population-based data sources / C. Mustard, A. Chambers, C. McLeod [et al.] // *Occup. Environ Med.* – 2013. – Vol. 70, № 1. – P. 49-56.
327. Nakanishi-Ueda, T. Blue LED light exposure develops intracellular reactive oxygen species, lipid peroxidation, and subsequent cellular injuries in cultured bovine retinal pigment epithelial cells / T. Nakanishi-Ueda, H.J. Majima, K. Watanabe [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2013. – Vol. 47, № 10. – P. 774-780.
328. Naskar, A. Melatonin enhances L-DOPA therapeutic effects, helps to reduce its dose, and protects dopaminergic neurons in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice / A. Naskar, V. Prabhakar, R. Singh [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2015. –58, № 3. – P. 262-274.
329. Navara, K.J. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences / K.J. Navara, R.J. Nelson // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 215-224.
330. Navarro-Alarcón, M. Melatonin and metabolic regulation: a review / M. Navarro-Alarcón, F.J. Ruiz-Ojeda, R.M. Blanca-Herrera [et al.] // *Food Funct.* – 2014. – Vol. 5, № 11. – P. 2806-2832.

331. Nelson, R.J. Role of melatonin in mediating seasonal energetic and immunologic adaptations / R.J. Nelson, G.E. Demas // *Brain. Res. Bull.* – 1997. – Vol. 44, № 4. – P. 423–430.
332. Newkirk, G.S. Inhibitory inputs tune the light response properties of dopaminergic amacrine cells in mouse retina / G.S. Newkirk, M. Hoon, R.O. Wong [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 536-552.
333. Nováková, M. Restricted feeding regime affects clock gene expression profiles in the suprachiasmatic nucleus of rats exposed to constant light / M. Nováková, L. Polidarová, M. Sládek [et al.] // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 197. – P. 65-71.
334. Novati, A. Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats / A. Novati, V. Roman, T. Cetin [et al.] // *Sleep.* – 2008. – Vol. 31, № 11. – P. 1579-1585.
335. O'Donnell, L.A. Interferon gamma induces protective non-canonical signaling pathways in primary neurons / L.A. O'Donnell, K.M. Henkins, A. Kulkarni [et al.] // *J. Neurochem.* – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 309-322.
336. Oei, N.Y. Stress shifts brain activation towards ventral 'affective' areas during emotional distraction / N.Y. Oei, I.M. Veer, O.T. Wolf [et al.] // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. 403-412.
337. Ohdo, S. Changing the dosing schedule minimizes the disruptive effects of interferon on clock function / S. Ohdo, S. Koyanagi, H. Suyama [et al.] // *Nature Med.* – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 356–360.
338. O'Keefe, J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat / J. O'Keefe, J. Dostrovsky // *Brain. Res.* – 1971. – Vol. 34. – P. 171–175.
339. Ospeck, M.C. Light-dark cycle memory in the mammalian suprachiasmatic nucleus / M.C. Ospeck, B. Coffey, D. Freeman // *Biophys. J.* – 2009. – Vol. 97, № 6. – P. 1513-1524.
340. Ostrin, L.A. Pharmacologically Stimulated Pupil and Accommodative Changes in Guinea Pigs / L.A. Ostrin, M.B. Garcia, V. Choh [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55, № 8. – P. 5456-5465.

341. Page, H. J. Architectural constraints are a major factor reducing path integration accuracy in the rat head direction cell system / H. J. Page, D. Walters, S. M. Stringer // *Front Comput Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 1-10.
342. Paine, N.J. Association of depressive and anxiety symptoms with 24-hour urinary catecholamines in individuals with untreated high blood pressure / N.J. Paine, L.L. Watkins, J.A. Blumenthal [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2015. – Vol. 77, № 2. – P. 136-144.
343. Païzanis, E. Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice / E. Païzanis, T. Renoir, V. Lelievre [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13, №6. – P. 759-774.
344. Pan, W. Cytokine transport across the injured blood-spinal cord barrier / W. Pan, A.J. Kastin // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14, № 16. – P. 1620-1624.
345. Pan, A. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women / A. Pan, E.S. Schernhammer, Q. Sun [et al.] // *PLoS Med.* – 2011. – Vol. 8, № 12. – P. 1-8.
346. Pan, W. Upregulation of the transport system for TNFalpha at the blood-brain barrier / W. Pan, A.J. Kastin // *Archives of Physiology and Biochemistry.* – 2001. – Vol. 109, № 4. – P. 350-353.
347. Pandi-Perumal, S. R. Great Challenges to Sleep Medicine: Problems and Paradigms / S. R. Pandi-Perumal, D.W. Spence, G.M. Brown [et al.] // *Front Neurol.* – 2010. – Vol. 1. – P. 1-5.
348. Pandi-Perumal, S. R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? / S. R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, G. J. Maestroni [et al.] // *FEBS Journal.* – 2006. – Vol. – 273. – P. 2813–2838.
349. Pandi-Perumal, S.R. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways / S.R. Pandi-Perumal, I. Trakht, V. Srinivasan [et al.] // *Prog. Neurobiol.* – 2008. – Vol. 85, № 3. – P. 335–353.

350. Pandi-Perumal, S.R. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders / S.R. Pandi-Perumal, I. Trakht, D.W. Spence [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2008. – Vol. 4, № 8. – P. 436-447.
351. Paradies, G. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease / G. Paradies, G. Petrosillo, V. Paradies [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2010. – Vol. 48, № 4. – P. 297–310.
352. Park, S.Y. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1alpha stabilization under hypoxia / S.Y. Park, W.J. Jang, E.Y. Yi [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2010. – Vol. 48, № 2. – P.178-184.
353. Pauley, S.M. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue // *Medical Hypotheses.* – 2004. – Vol. 63. – P. 588–596.
354. Paulis, F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind / L. Paulis, F. Simko // *Physiol. Res.* – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 671-684.
355. Pawlikowski, M. Effects of six months melatonin treatment on sleep quality and serum concentrations of estradiol, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and somatomedin C in elderly women / M. Pawlikowski, M. Kolomecka, A. Wojtczak [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 17-19.
356. Perreau-Lenz, S. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms / S. Perreau-Lenz, A. Kalsbeek, M.L. Garidou, [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 221-228.
357. Petri, D. Serotonergic interaction between medial prefrontal cortex and mesotelencephalic DA system underlies cognitive and affective deficits in hemiparkinsonian rats / D. Petri, M.A. de Souza Silva, O.Y. Chao [et al.] // *Neuroscience.* – 2015. – Vol. 307. – P. 51-63.
358. Peschke, E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon / E. Peschke, I. Bähr, E. Mühlbauer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 6981–7015.

359. Peschke, E. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? / E. Peschke, I. Stumpf, I. Bazwinsky [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 42, № 4. – P.350-358.
360. Pevet, P. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network / P. Pevet, E. Challet // *J. Physiol. Paris.* – 2011. – Vol. 105, № 4-6. – P. 170-182.
361. Pezze, M.A. Effects of dopamine D1 modulation of the anterior cingulate cortex in a fear conditioning procedure / M.A. Pezze, H.J. Marshall, A. Domonkos [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 65. – P. 60-67.
362. Pinheiro, S.P. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women / S.P. Pinheiro, E.S. Schernhammer, S.S. Tworoger [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, № 10. – P. 5521-5525.
363. Pizarro, J.G. The antiproliferative activity of melatonin in B65 rat dopaminergic neuroblastoma cells is related to the downregulation of cell cycle-related genes / J.G. Pizarro, M. Yeste-Velasco, J.L. Esparza [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 8-16.
364. Pocock, J.M. Neurotransmitter receptors on microglia / J.M. Pocock, H. Kettenmann // *Trends Neurosci.* – 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 527–535
365. Polidarova, L. Hepatic, Duodenal, and Colonic Circadian Clocks Differ in their Persistence under Conditions of Constant Light and in their Entrainment by Restricted Feeding / L. Polidarova, M. Sladek, M. Sotak [et al.] // *Chronobiology International.* – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 204–215.
366. Pugh, C.R. Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation / C.R. Pugh, K.T. Nguyen, J.L. Gonyea [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 1999. – Vol.106, № 1-2. – P.109-118.
367. Rai, S. Pineal control of immune status and hematological changes in blood and bone marrow of male squirrels (*Funambulus pennanti*) during their reproductively active phase / S. Rai, C. Haldar // *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 136, № 4. – P. 319-328.

368. Ram, P.T. Involvement of the mt1 melatonin receptor in human breast cancer / P.T. Ram, J. Dai, L. Yuan [et al.] // *Cancer Lett.* – 2002. – Vol. 179, № 2. – P. 141–150.
369. Ramos, A. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial // *Behav. Brain Res.* – 2008. – Vol. 193, № 2. – 277-288.
370. Ramracheya, R.D. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets / R.D. Ramracheya, D.S. Muller, P.E. Squires [et al.] // *J Pineal Res.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 273-279.
371. Ransohoff, R.M. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma / R.M. Ransohoff, A.E Cardona // *Nature.* – 2010. – Vol. 468, № 7321. – P. 253-262.
372. Rasmussen, D.D. Aging-dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses / D.D. Rasmussen, D.R. Mitton, S.A. Larsen [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 31, № 1. – P. 89-94.
373. Reid, K.J. Jet Lag and Shift Work Disorder / K.J. Reid, S.M. Abbott / *Sleep Med. Clin.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 523-535.
374. Reiter, R.J. Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites / R.J. Reiter, D.X. Tan, M.J. Jou [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 391-398.
375. Reiter, R.J. Melatonin: a multitasking molecule / R.J. Reiter, D.X. Tan, L. Fuentes-Broto // *Prog. Brain. Res.* – 2010. – Vol. 181, № 1. – P. 127–151.
376. Reiter, R.J. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions / R.J. Reiter, D.X. Tan, M.P. Terron[et al.] // *Acta. Biochim. Pol.* – 2007. – Vol. 54, № 1. P. 1-9.
377. Reiter, R.J. Melatonin reduces oxidative/nitrosative stress due to drugs, toxins, metals, and herbicides / R.J. Reiter, A. Korkmaz, S.D. Paredes [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 609-613.
378. Reiter, R.J. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin / R.J. Reiter, D.X. Tan, S. Burkhardt // *Mech. Ageing Dev.* – 2002. – Vol. 123, № 8. – P. 1007-1019.

379. Reiter, R.J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar // *Experientia*. – 1993. – Vol. 49, № 8. – P. 654-664.
380. Reiter, R.J. When the circadian clock becomes a ticking time bomb / R.J. Reiter, D.X. Tan, J.A. Madrid [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2012. – Vol. 29, № 9. – P. 1286-1287.
381. Reppert, S.M. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms / S.M. Reppert, D.R. Weaver // *Annu. Rev. Physiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 647-676.
382. Reppert, S.M. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor / S.M. Reppert, C. Godson, C.D. Mahle [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92, № 19. – P. 8734–8738.
383. Roberts, D.E. Neuron numbers in the hypothalamus of the normal aging rhesus monkey: stability across the adult lifespan and between the sexes / D.E. Roberts, R.J. Killiany, D.L. Rosene // *J. Comp. Neurol.* – 2012. – Vol. 520, № 6. – P. 1181-1197.
384. Roca, A.L. Structure, characterization, and expression of the gene encoding the mouse Mel1a melatonin receptor / A.L. Roca, C. Godson, D.R. Weaver [et al.] // *Endocrinology*. – 1996. – Vol. 137, № 8. – P. 3469–3477.
385. Rodríguez, A.B. Physiological concentrations of melatonin and corticosterone affect phagocytosis and oxidative metabolism of ring dove heterophils / A.B. Rodríguez, M.P. Terrón, J. Durán [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2001. – Vol. 31, № 1. – P. 31-38.
386. Rodriguez, C. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez, J.C. Mayo, R.M. Sainz [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 1-9.
387. Rostene, W. Chemokines and chemokine receptors: new actors in neuroendocrine regulations / W. Rostene, A. Guyon, L. Kular [et al.] // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 10–24.
388. Rüger, M. Effects of circadian disruption on cardiometabolic system / M. Rüger, F.A. Scheer // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 245-260.

389. Russe, P.A. Relationships between exploratory behaviour and fear: a review // *Brit. J. Psychol.* – 1973. – V. 64. – P. 417–433.
390. Sack, R.L. Melatonin as a chronobiotic: treatment of circadian desynchrony in night workers and the blind / R.L. Sack, A.J. Lewy // *J. Biol. Rhythms.* – 1997. – Vol. 12, № 6. – P.595-603.
391. Sack R.L. Sleep-Promoting Effects of Melatonin: At What Dose, in Whom, Under What Conditions, and by What Mechanisms? / R.L. Sack, R.J. Hughes, D.M. Edgar, [et al.] // *Sleep.* – 1997. – Vol. 20, № 10. – P. 908-915.
392. Sack, R.L. The pathophysiology of jet lag / R.L. Sack // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 102-110.
393. Saini, C. Human peripheral clocks: applications for studying circadian phenotypes in physiology and pathophysiology [Electronic resource] / C. Saini, S.A. Brown, C. Dibner // *Front Neurol.* – 2015. – Vol. 6. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429585/pdf/fneur-06-00095.pdf>(Date of access: 17.09.2015).
394. Sanchez-Barcelo, E.J. Melatonin uses in oncology: breast cancer prevention and reduction of the side effects of chemotherapy and radiation / E.J. Sanchez-Barcelo, M.D. Mediavilla, C. Alonso-Gonzalez [et al.] // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2012. – Vol. 21, № 6. – P. 819-831.
395. Sánchez-Barceló, E.J. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis / E.J. Sánchez-Barceló, M.D. Mediavilla, D.X. Tan [et al.] // *J. Osteoporos.* – 2010. – Vol. 1. – P 1-10.
396. Sánchez-Sánchez, A.M. Intracellular redox state as determinant for melatonin antiproliferative vs cytotoxic effects in cancer cells / A.M. Sánchez-Sánchez, V. Martín, G. García-Santos [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2011. – Vol. 45, № 11-12. – P. 1333-1341.
397. Sánchez-Hidalgo, M. Melatonin, a natural programmed cell death inducer in cancer / M. Sánchez-Hidalgo, J.M. Guerrero, I. Villegas [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 22. – P. 3805-3821.
398. Sapolsky, R.M. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid

- exposure in primates / R.M. Sapolsky, H. Uno, C.S. Rebert [et al.] // *J. Neurosci.* – 1990. – Vol. 10, № 9. – P. 2897-2902.
399. Saxvig, I.W. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep / I.W. Saxvig, A. Wilhelmsen-Langeland, S. Pallesen [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 72-86.
400. Schlafer, O. Sleep disorders among physicians on shift work / O. Schlafer, V. Wenzel, B. Högl // *Anaesthesist.* – 2014. – Vol. 63, № 11. – P. 844-851.
401. Schallreuter, K.U. Thioredoxin reductase induction coincides with melanin biosynthesis in brown and black guinea pigs and in murine melanoma cells / K.U. Schallreuter, K.R. Lemke, H.Z. Hill [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 1994. – Vol. 103, № 6. – P. 820-824.
402. Scheer, F.A. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension / F.A. Scheer, G.A. Van Montfrans, E.J. van Someren [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, № 2. – P. 192-197.
403. Schoofs, D. Stress and memory retrieval in women: no strong impairing effect during the luteal phase / D. Schoofs, O.T. Wolf // *Behav. Neurosci.* – 2009. – Vol. 123, № 3. – P. 547-554.
404. Schwarz, M.J. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders / M.J. Schwarz, S. Chiang, N. Müller // *Brain Behav. Immun.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 340-370.
405. Shechter, R. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: Absolute barriers versus educational gates / R. Shechter, A. London, M. Schwartz // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 206–218.
406. Shibata, S. The adjustment and manipulation of biological rhythms by light, nutrition, and abused drugs / S. Shibata, Y. Tahara, A. Hirao [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2010. – Vol. 62, № 9-10. – P. 918-927.
407. Shuboni, D.D. Acute effects of light on the brain and behavior of diurnal *Arvicantis niloticus* and nocturnal *Mus musculus* / D.D. Shuboni, S.L. Cramm, L. Yan, C. Ramanathan, B.L. Cavanaugh, A.A. Nunez, L. Smale // *Physiol. Behav.* – 2015. –

Vol. 138. – P. 75-86.

408. Silver, R. Circadian rhythms have broad implications for understanding brain and behavior / R. Silver, L.J. Kriegsfeld // *Eur. J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 39, № 11. – P. 1866-1880.

409. Simko, F. Melatonin as a potential antihypertensive treatment / F. Simko, L. Paulis J // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 42, № 4. – P. 319-322.

410. Singhal, G. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review / G. Singhal, E.J. Jaehne, F. Corrigan [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8, № 315. – P 1-13.

411. Sivertsen, B. Insomnia as a risk factor for ill health: Results from the large population-based prospective hunt study in Norway / B. Sivertsen, T. Lallukka, P. J. Salo, [et al.] // *Sleep Res.* – 2014. – Vol. 23, №2. – P. 124–132.

412. Siu, A.W. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases / A.W. Siu, M. Maldonado, M. Sanchez-Hidalgo, [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 101-109.

413. Sjöblom, M. Melatonin-induced calcium signaling in clusters of human and rat duodenal enterocytes / M. Sjöblom, B. Säfsten, G. Flemström // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. 1034-1044.

414. Skene, D.J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin / D.J. Skene, J. Arendt // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 8, № 6. – P. 651-665.

415. Slominski, A, Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions / A. Slominski, D.J. Tobin, M.A. Zmijewski [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 17–24.

416. Slominski, A. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions / A. Slominski, R. J. Reiter, N. Schlabritz-Loutsevitch [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 351, № 2. –P. 152–166.

417. Slominski, A. On the role of melatonin in skin physiology and pathology / A. Slominski, T.W. Fischer, M.A. Zmijewski [et al.] // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 27 (2). – P. 137–148.

418. Smolensky, M.H. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases / M.H. Smolensky, L.L. Sackett-Lundeen, F. Portaluppi // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 8. – P. 1029-1048.
419. Sniecińska-Cooper, A.M. Abnormal secretion of melatonin and cortisol in relation to sleep disturbances in children with Williams syndrome / A.M. Sniecińska-Cooper, R.K. Iles, S.A. Butler [et al.] // *Sleep Med.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 94-100.
420. Sorce, S. The chemokine receptor CCR5 in the central nervous system / S. Sorce, R. Myburgh, K.H. Krause // *Progress in neurobiology.* – 2011. – Vol. 93, № 2. – P.297–311.
421. Spiga, F. HPA axis-rhythms / F. Spiga, J.J. Walker, J.R. Terry // *Compr. Physiol.* – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 1273-1298.
422. Srinivasan, V. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring diseases / V. Srinivasan, D.W. Spence, I. Trakht [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2008. – Vol.15, № 2. – P. 93-101.
423. Srinivasan, V. Melatonin and its agonist ramelteon in Alzheimer's disease: possible therapeutic value [Electronic resource]/ V. Srinivasan, C. Kaur, S. Pandi-Perumal, G.M. Brown, D.P. Cardinali // *Int. J. Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 2011. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004402/>(Date of access: 13.09.2015).
424. Stehle, J.H. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases / J.H. Stehle, A. Saade, O. Rawashdeh, [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2011. – Vol. 51, № 1. – P. 17–43.
425. Stehle, J.H. Melatonin: a clock-output, a clock-input / J.H. Stehle, C. von Gall, H.W. Korf // *J. Neuroendocrinol.* – 2003. – Vol. 15, № 4. – P. 383-389.
426. Steinman, L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems // *Nat Immunol.* – 2004. – Vol. 5, № 6. – P. 575–581.
427. Stevens, R.G. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer / R.G. Stevens // *Cancer Causes Control.* – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 501-507.

428. Stewart, L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold / L.S. Stewart, L.S. Leung // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 473-480.
429. Sudnikovich, E.J. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats / E.J. Sudnikovich, Y.Z. Maksimchik, S.V. Zabrodskaya, [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 569, № 3. – P. 180-187.
430. Straif, K. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting / K. Straif, R. Baan, Y. Grosse [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8, № 12. – P. 1065-1066.
431. Summa, K.C. Chronobiology and obesity: Interactions between circadian rhythms and energy regulation / K.C. Summa, F.W. Turek // *Adv. Nutr.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 312-319.
432. Sumová, A. Clock gene daily profiles and their phase relationship in the rat suprachiasmatic nucleus are affected by photoperiod / A. Sumová, M. Jác, M. Sládek, [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 134-144.
433. Szosland, D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease / *Int. J Occup. Med. Environ Health*. – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 287-291.
434. Tan, D.X. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation / D.X. Tan, L.C. Manchester, R.J. Reiter, [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 29, № 11. – P. 1177-1185.
435. Tan, D.X. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D.X. Tan, L.C. Manchester, M.P. Terron, [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 28–42.
436. Tanaka, M. Effects of age-related dopaminergic neuron loss in the substantia nigra on the circadian rhythms of locomotor activity in mice / M. Tanaka, E. Yamaguchi, M. Takahashi [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2012. – Vol. 74, № 3-4. – P. 210-215.
437. Tengattini, S. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin / S. Tengattini, R.J. Reiter, D.X. Tan, [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2008. – Vol. 44, № 1. – P. 16-25.

438. Terrón, M.P. Phagocytosis of *Candida albicans* and superoxide anion Levels in ring dove (*Streptopelia risoria*) heterophils: effect of melatonin / M.P. Terrón, J. Cubero, C. Barriga, [et al.] // *J. Neur.Koyama endocrinol.* – 2003. – Vol. 15, № 12. – P. 1111-1115.
439. Touitou, Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health // *J. Physiol. Paris.* – 2013. – Vol. 107, № 4. – P. 323-326.
440. Urrila, A.S. Chronobiological treatments of mood disorders / A.S. Urrila, T. Partonen // *Duodecim.* – 2014. – Vol. 130, № 14. – P. 1421-1427.
441. Van den Top, M. Melatonin generates an outward potassium current in rat suprachiasmatic nucleus neurones in vitro independent of their circadian rhythm / M. Van den Top, R.M. Buijs, J.M. Ruijter [et al.] // *Neuroscience.* – 2001. – Vol. 107, № 1. – P. 99-108.
442. Veenstra, M. Chemokine receptor CXCR2: physiology regulator and neuroinflammation controller? / M. Veenstra, R.M. Ransohoff // *Journal of neuroimmunology.* – 2012. – Vol. 246, № 1-2. – P. 1-9.
443. Viengchareun, S. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology / S. Viengchareun, D. Le Menuet, L. Martinerie, [et al.] // *Nucl. Recept Signal.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1-16.
444. Vijayalaxmi, Melatonin as a radioprotective agent: a review / Vijayalaxmi, R.J. Reiter, D.X. Tan [et al.] // *Jr. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 639-653.
445. Vilches, N. Gestational chronodisruption impairs hippocampal expression of NMDA receptor subunits *Grin1b* [Electronic resource]/*Grin3a* and spatial memory in the adult offspring / N. Vilches, C. Spichiger, N. Mendez [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963867/> (Date of access: 15.07.2015).
446. Vitale, J.A. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend / J.A. Vitale, E. Roveda, A. Montaruli, [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 3. – P. 405-415.

447. Vgontzas, A.N. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines / A.N. Vgontzas, E. Zoumakis, E.O. Bixler, [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 5. – P. 2119-2126.
448. Weinert, D. Circadian temperature variation and ageing / D. Weinert // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 51-60.
449. Weingarten, J.A. Air travel: effects of sleep deprivation and jet lag / J.A. Weingarten, N.A. Collop // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, № 4. – P. 1394-1401.
450. Weissbach, H. Biosynthesis of melatonin: enzymic conversion of serotonin to N-acetylserotonin / H. Weissbach, B.G. Redfield, J. Axelrod // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1960. – Vol. 43. – P. 352-353.
451. Wiesenberg, I. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand / I. Wiesenberg, M. Missbach, J.P. Kahlen [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1995. – Vol. 23, № 3. – P. 327–333.
452. Wilkins, A.J. A tint to reduce eye-strain from fluorescent lighting? Preliminary observations / A.J. Wilkins, P. Wilkinson // *Ophthalmic Physiol.* – 1991. – Vol. 11, № 2. – P. 172-175.
453. Wolden-Hanson, T. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat / T. Wolden-Hanson, D.R. Mitton, R.L. McCants, [et al.] // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141, № 2. – P. 487-497.
454. Wright, R.L. Chronic stress leaves novelty-seeking behavior intact while impairing spatial recognition memory in the Y-maze / R.L. Wright, C.D. Conrad // *Stress.* – 2005. – Vol. 8, № 2. – P. 151–154.
455. Xia, C.M. Effects of melatonin on blood pressure in stress-induced hypertension in rats / C.M. Xia, C.H. Shao, L. Xin [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2008. – Vol. 35, № 10. – P. 1258-1264.
456. Xia, M.Z. Melatonin modulates TLR4-mediated inflammatory genes through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated

- RAW264.7 cells / M.Z. Xia, Y.L. Liang, H. Wang [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 53, № 4. – P.325-334.
457. Yirmiya, R. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis / R. Yirmiya, I. Goshen // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 181-213.
458. Yiya, R. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis / R. Yiya, I. Goshen // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 181–213.
459. Yokoyama, S. Adaptive evolutionary paths from UV reception to sensing violet light by epistatic interactions [Electronic resource] / S. Yokoyama, A. Altun, H. Jia, [et al.] // *Sci. Adv.* – 2015. – Vol. 1, № 8. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601250> (Date of access: 07.07.2015).
460. Yoo, Y.M. Melatonin-induced calbindin-D9k expression reduces hydrogen peroxide-mediated cell death in rat pituitary GH3 cells / Y.M. Yoo, E.B. Jeung // *J Pineal Res.* – 2010. – Vol. 48, № 2. – P. 83-93.
461. Yu, H.S. Melatonin inhibits the proliferation of retinal pigment epithelial (RPE) cells in vitro / H.S. Yu, V. Hernandez, M. Haywood [et al.] // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* – 1993. – Vol. 29 A, № 5. – P. 415-418.
462. Zee, P.C. Circadian Rhythm Sleep Disorder: Irregular Sleep Wake Rhythm Type / P.C. Zee, M.V. Vitiello // *Sleep Med. Clin.* – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 213-218.
463. Zeitzer, J.M. Control of sleep and wakefulness in health and disease / J.M. Zeitzer // *Proq. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2013. – Vol. 119. – P. 137-154.
464. Zhang, H. Melatonin: an endogenous negative modulator of 12-lipoxygenation in the rat pineal gland / H. Zhang, M. Akbar, H.Y. Kim // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 344 (Pt 2). – P. 487–493.
465. Zisapel, N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 605-616.
466. Ziv, Y. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood / Y. Ziv, N. Ron, O. Butovsky [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 268–275.

467. Zlotos, D.P. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers and therapeutic potential / D.P. Zlotos, R. Jockers, E. Cecon [et al.] // J. Med. Chem.– 2014. – Vol. – 57, №8. – P. 3161-3185.
468. Zulley, J. Biological rhythm, sleep and jet lag // Ther. Umsch. 2014. – Vol. 71, № 11. – P. 631-635.