

УДК 591.147.5:577.161:574.24:599.323.4

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОЙ ТЕМНОТЫ, МЕЛАТОНИНА И ЕГО АНТАГОНИСТА ЛУЗИНДОЛА НА СОДЕРЖАНИЕ РЕТИНОЛА И ТОКОФЕРОЛА У КРЫС

Т. Н. Ильина, И. В. Баишникова, Е. А. Хижкин

Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск, Россия

Постоянная темнота вызывает стимуляцию секреции эпифизарного гормона мелатонина. В измененных световых условиях интенсивность синтеза мелатонина, обладающего сильным антиоксидантным эффектом, может значительно меняться. При нахождении длительное время в полной темноте проявляется свободно текущий ритм секреции мелатонина, что оказывает влияние на состояние всей антиоксидантной системы. В работе исследовали влияние постоянной полной темноты, мелатонина и его рецепторного антагониста лузиндола на содержание ретинола и токоферола в тканях и органах взрослых самцов крыс. Крысы в возрасте 7 мес. были поделены на две группы и в течение 14 дней содержались в условиях постоянной темноты или стандартного освещения (контроль). Животные каждой группы были разделены на три подгруппы – контрольную и получавшие мелатонин или лузиндол в дозе 0,22 мг/кг веса. Содержание ретинола и токоферола определяли методом ВЭЖХ. Результаты исследования показали, что пребывание в темноте практически не повлияло на содержание токоферола и ретинола в тканях и органах крыс, а наибольшие изменения содержания витаминов А и Е под влиянием всех изучаемых факторов наблюдались в печени и скелетной мышце. Исследование показало, что отношения ретинола и токоферола с мелатонином в большинстве случаев носили взаимокompенсаторный характер, когда повышение содержания одного антиоксиданта индуцирует снижение другого, благодаря чему сохраняется динамическое равновесие антиоксидантной системы.

Ключевые слова: свет; антиоксиданты; витамины А и Е; циркадианные ритмы; мелатонин; лузиндол.

T. N. Ilyina, I. V. Baishnikova, E. A. Khizhkin. THE EFFECT OF CONSTANT DARKNESS, MELATONIN AND ITS ANTAGONIST LUZINDOLE ON RETINOL AND TOCOPHEROL IN RATS

Constant darkness stimulated the secretion of the pineal hormone melatonin. The intensity of melatonin synthesis, which has a strong antioxidant effect, can change significantly under changing light conditions. A free-running rhythm of melatonin secretion revealed in constant darkness affects the antioxidant system. In this study were investigated the effects of constant darkness, melatonin and its receptor antagonist luzindole on retinol and tocopherol contents in the tissues and organs of adult male rats. The rats (7 months old) were divided into two groups and kept in constant darkness (DD) or standard lighting (control, 12:12 LD) for 14 days. Animals of each group were divided into three subgroups: control, receiving melatonin 22 mg/kg of body weight or luzindole at a dose of 10 mg/l. The levels of retinol and tocopherol were determined by HPLC. The study showed that

staying in the dark did not affect the tocopherol and retinol content in rat tissues and organs. The greatest changes in the content of vitamins A and E under the influence of all the studied factors were observed in the liver and skeletal muscle. The relationship of retinol and tocopherol with melatonin in most cases had a mutually compensatory nature, i. e. an increase in the content of one antioxidant induced a decrease in another so that the dynamic balance of the antioxidant system was maintained.

Key words: light; antioxidants; vitamins A and E; circadian rhythms; melatonin; luzindole.

Введение

У млекопитающих многие физиологические процессы неразрывно связаны с циклическими изменениями общего уровня жизнедеятельности. Внутренние циркадные ритмы млекопитающих подчиняются смене дневных и ночных циклов окружающей среды. Полная постоянная темнота, как и постоянный свет, могут рассматриваться как форма экологического стресса [Ruby et al., 2002; Мичурина и др., 2005; Lee, 2007; Yuksel, 2008]. При отсутствии смены циклов циркадные часы свободно идут с периодом, близким к 24 часам. Цикл свет-темнота играет ключевую роль при определении уровня и продолжительности секреции нейрогормона эпифиза мелатонина, основной функцией которого является регуляция биологических ритмов. Биологическое действие мелатонина как гормона осуществляется благодаря наличию специфических рецепторов разной локализации и различных систем передачи сигнала в живой клетке [Hunt et al., 2001; Reiter et al., 2007; Das et al., 2010; Adamah-Biassi et al., 2013]. В реализации мембранотропных и геномных эффектов мелатонина участвуют рецепторы двух типов с разными функциональными свойствами, которые обнаруживают чувствительность к специфическим агонистам и антагонистам мелатонина. Синтетическим антагонистом мелатонина является блокатор его рецепторов лизиндол (*N*-acetyl-2-benzyltryptamine), обладающий похожей структурой, но имеющий дополнительную бензильную группу. Применение лизиндола, обладающего высоким сродством к рецепторам мелатонина, значительно ослабляет влияние гормона, а его действие имеет противоположную направленность по сравнению с мелатонином [Drazen et al., 2001; Budak et al., 2007; Requintina, Oxenkrug, 2007].

Эндогенный мелатонин – это сильный антиоксидант, и главным направлением его антиоксидантного действия является защита важнейших макромолекул клетки – ДНК, белков и липидов – от окислительного повреждения. Уровень мелатонина в организме оказывает

влияние на состояние всей антиоксидантной системы (АОС). При различных отклонениях от нормального функционирования организма может развиваться дисбаланс между интенсивностью продукции активных форм кислорода, свободно-радикального окисления и уровнем функциональной активности АОС. Кроме мелатонина существует большое количество других веществ, функционирующих как эффективные антиоксиданты, наиболее известными из которых являются витамины Е, С и β-каротин. Установлено, что мелатонин работает синергически с этими антиоксидативными агентами [Montilla et al., 2003; Меньщикова, 2006; Reiter et al., 2007].

Цель работы – исследование влияния мелатонина и его рецепторного антагониста лизиндола на содержание природных низкомолекулярных антиоксидантов ретинола и токоферола в тканях и органах крыс, содержащихся в постоянной темноте или в стандартных световых условиях.

Материалы и методы

В исследовании использовали самцов крыс Вистар (n=26) в возрасте 7 месяцев, которых разделили на две группы и в течение 14 суток содержали в разных световых условиях: 12:12 свет/темнота (контроль, LD) и полная постоянная темнота (DD). Крысы каждой группы были разделены на три подгруппы – контрольную и получавшие мелатонин (LD+мел, DD+мел) или лизиндол в дозе 0,22 мг/кг веса (LD+луз, DD+луз). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках при температуре 24 ± 2 °С со свободным доступом к корму и воде. На 15-е сутки после начала эксперимента осуществляли эвтаназию животных методом декапитации в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 2010/63 EU (European Convention).

Содержание витаминов А (ретинол) и Е (α-токоферол) определяли в сыворотке, печени, почках, сердце и скелетной мышце методом ВЭЖХ. Стандартами служили α-токоферол

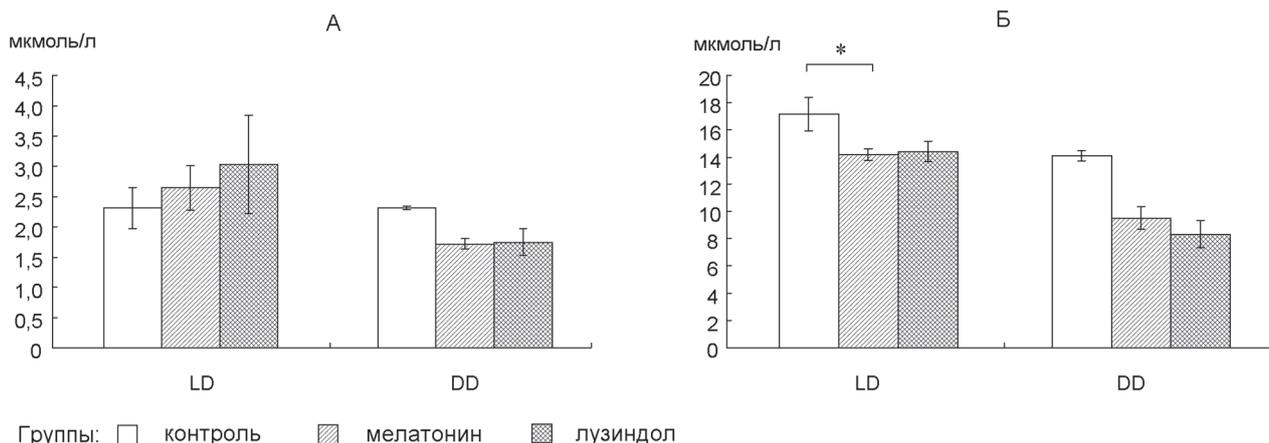


Рис. 1. Влияние светового режима, мелатонина и лузиндола на концентрацию ретинола (А) и токоферола (Б) в сыворотке крови крыс.

Здесь и далее: LD – стандартный световой режим (контроль); DD – постоянная темнота; * – разница между группами достоверна ($p < 0,05$); ** – разница между группами достоверна ($p < 0,01$)

Fig. 1. Effect of light regimes, melatonin and luzindole on the retinol (A) and tocopherol (B) concentration in the rat serum.

Here and in Fig. 2 and 3: LD-standard lighting (control); DD – constant darkness; * – the difference between the groups is significant ($p < 0,05$); ** – the difference between the groups is significant ($p < 0,01$)

и ретинол фирмы Sigma (США). В скелетной мышце содержание витамина А было ниже пределов детекции, поэтому результаты исследования в этой ткани отсутствуют. Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, сравнение между группами проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Исследования выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Результаты и обсуждение

Результаты показали, что пребывание крыс в постоянной темноте не вызвало значительных изменений содержания токоферола и ретинола в тканях, а направленность и выраженность эффектов мелатонина и лузиндола на антиоксидантную систему при содержании в полной темноте и при стандартном освещении различались.

Изменение светового режима значительно не повлияло на концентрацию витамина А в сыворотке крови, однако действие препаратов проявилось в небольшом увеличении уровня ретинола при режиме LD и снижении при DD. Концентрация витамина Е в сыворотке крови крыс в группе DD была ниже по сравнению с LD. Мелатонин и лузиндол снижали содержание витамина Е в сыворотке крови при обоих свето-

вых режимах, причем в группе LD+мел изменения были достоверными (рис. 1).

В печени крыс DD среднее содержание α -токоферола было ниже, чем у крыс LD, на 34 %. Применение как лузиндола, так и мелатонина достоверно снижало уровень витамина Е при режиме LD. В то же время содержание ретинола в печени крыс DD было в два раза выше, чем в LD (рис. 2). Кроме того, при обоих режимах освещения содержание ретинола в подгруппах, получавших препараты, превышало контрольные значения.

У многих млекопитающих в почках, которые являются местом образования и удаления конечных продуктов обмена витамина А, содержание ретинола ниже, чем в печени. Такое же соотношение было выявлено в данном эксперименте. Применение лузиндола привело к увеличению в два раза содержания ретинола в почках крыс в группе DD+луз по сравнению с DD и LD, тогда как в группе LD+луз наблюдалось небольшое снижение. Использование мелатонина и лузиндола вызвало увеличение содержания токоферола в почках при обоих световых режимах, причем в большей степени это проявилось в группах с лузиндолом (рис. 3). Существенное увеличение содержания токоферола в почках крыс, получавших лузиндол, указывает, очевидно, на усиление выводящей функции и связанной с этим нагрузкой на орган. Видимо, поэтому применение лузиндола привело к увеличению уровня токоферола в почках при обоих световых режимах.

Содержание крыс в постоянной темноте практически не отразилось на уровне витаминов Е и А в сердечной мышце. Применение препаратов при режиме LD не вызвало существенных изменений содержания витамина Е, тогда как в группе DD+луз уровень токоферола снизился по сравнению с DD на 52 %, а в группе

DD+мел, напротив, наблюдалось его небольшое увеличение. Изменения в сердце не носили достоверный характер, но очевидно, что при режиме DD наиболее значительные изменения содержания токоферола и ретинола связаны с применением лузиндола и увеличение уровня мелатонина в условиях полной темноты ослабляется действием его антагониста. Так, если действие обоих препаратов не оказало заметного влияния при стандартном освещении, то совместное действие постоянной темноты и лузиндола снижало содержание токоферола в два раза. Изменения витамина А в сердечной мышце при DD носили противоположный характер – в группе DD+луз содержание ретинола несколько увеличивалось, что подтверждает наличие реципрокной связи между двумя витаминами.

В скелетной мышце применение мелатонина и лузиндола привело к достоверным изменениям содержания α -токоферола при стандартном освещении. Интересно отметить, что и эндогенный мелатонин, и лузиндол достоверно увеличивали содержание токоферола в скелетной мышце, хотя и в разной степени. Препараты не оказывали значительного влияния на содержание витамина Е при режиме DD, хотя в группе DD+луз токоферол снижался на 20 % по сравнению с DD.

Практически во всех исследованных тканях было отмечено изменение содержания витаминов А и Е, хотя не все из них носили достоверный характер. Имеются сведения, что свет оказывает свое влияние еще какое-то время после помещения крыс в условия полной темноты. Этот период постепенно удлиняется до стабилизации как минимум в 50 дней [Pitrosky et al., 1999]. Продолжительность нашего исследования была меньше, и, возможно, поэтому не все эффекты могли быть выражены явно.

Свет окружающей среды является потенциальным модулятором циркадианного ритма и экспрессии часовых генов. Одним из уровней взаимосвязи света и метаболизма является гормональный контроль, что связано с метаболическими функциями гормонов, циркадианном ритмом гормональной секреции и сетевой природой гормональной системы [Чернышева и др., 2012]. Постоянная темнота рассматривается как свободный ход циркадных ритмов. В условиях полной темноты проявляется свободно текущий ритм секреции мелатонина, который составляет приблизительно 25 ч. У сезонных животных мелатонин является одним из гормонов, уровень которых изменяется в зависимости от сезона года и действие которых отражается на многих функциях организма.

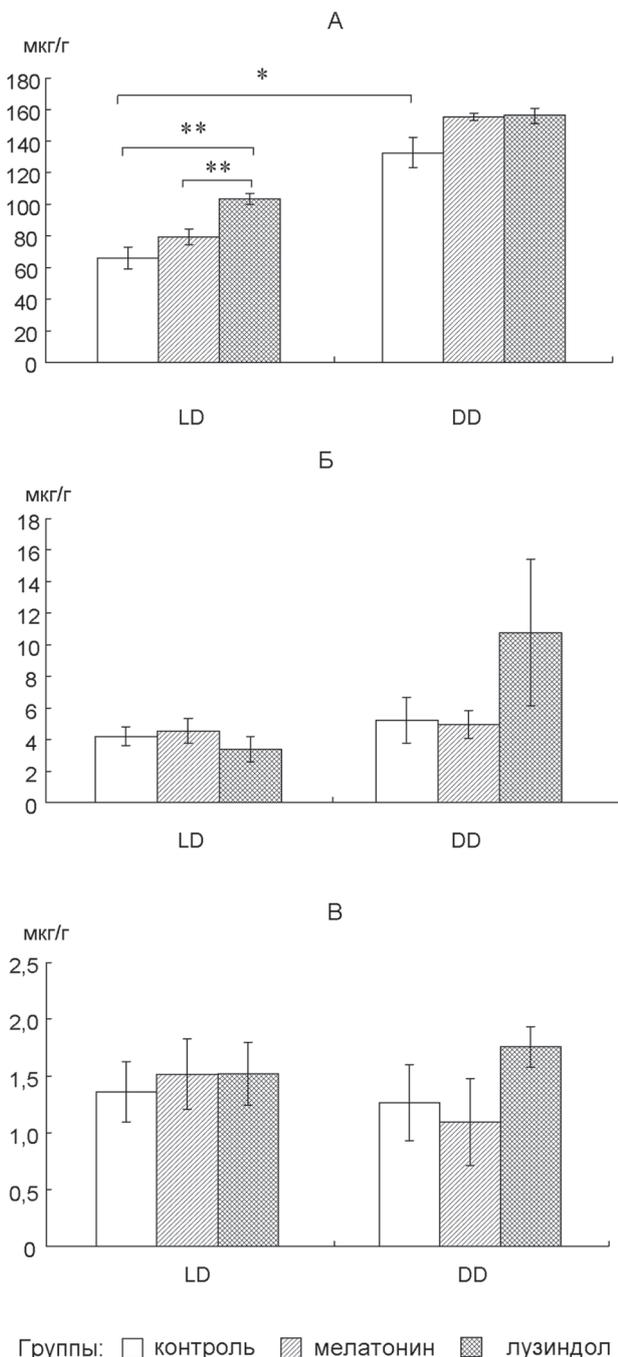


Рис. 2. Влияние светового режима, мелатонина и лузиндола на содержание ретинола в органах крыс:

А – печень; Б – почки; В – сердце

Fig. 2. Effect of light regimes, melatonin, and luzindole on the retinol content in rat organs:

A – liver; Б – kidney; В – heart

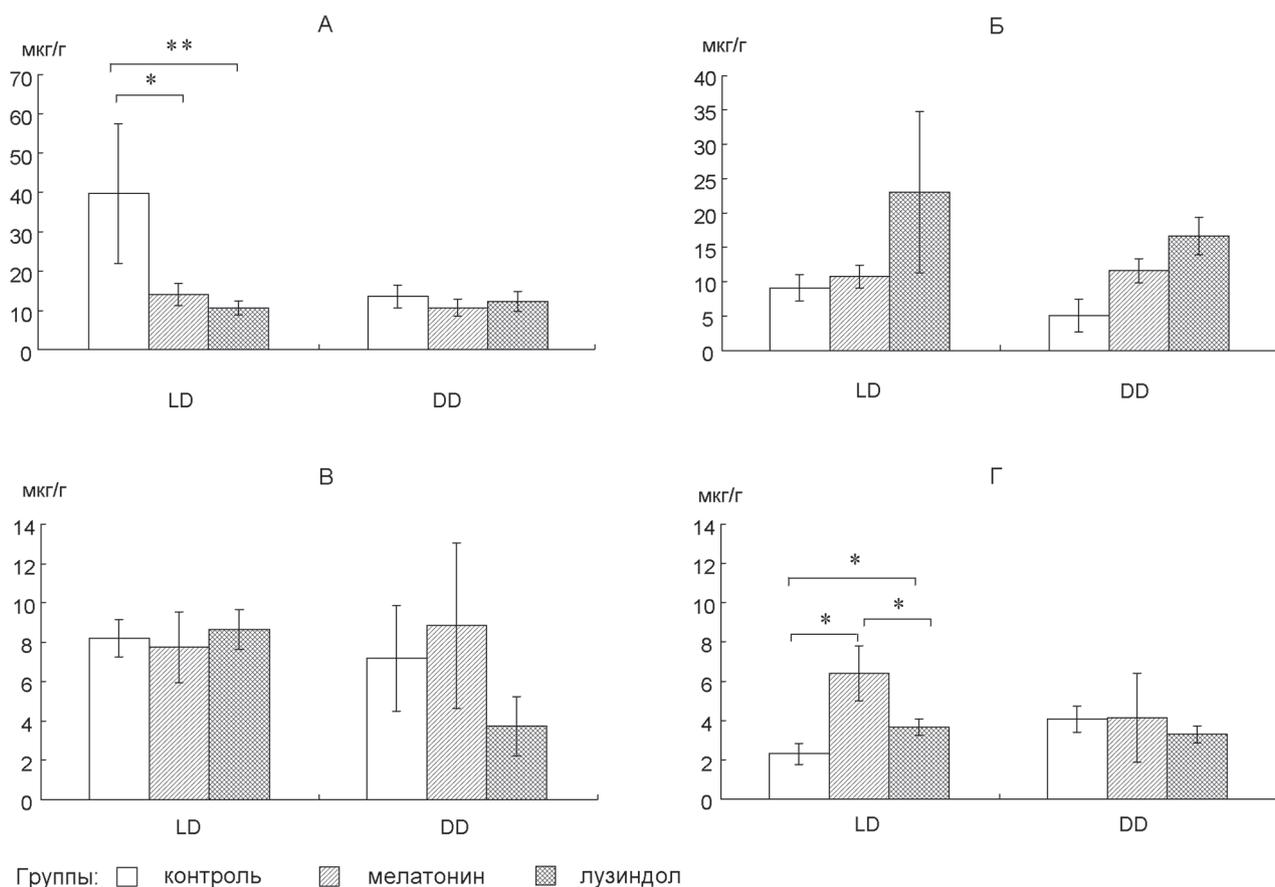


Рис. 3. Влияние светового режима, мелатонина и лузиндола на содержание токоферола в органах и тканях крыс:

А – печень; Б – почки; В – сердце; Г – скелетная мышца

Fig. 2. Effect of light regimes, melatonin, and luzindole on the tocopherol content in rat organs and tissues:

А – liver; Б – kidney; В – heart; Г – skeletal muscle

Размножение крыс не зависит от фотопериода, что делает вид модельной системой, позволяющей манипулировать мелатонином экзогенно и эндогенно, так как эти животные демонстрируют циркадные колебания секреции гормона, а не его сезонный ритм. В то же время крысы ведут ночной образ жизни, однако циркадианный ритм секреции мелатонина у них такой же, как у человека.

В лабораторных условиях цикл жизни крыс обычно происходит при стандартном освещении. Было выявлено, что при нахождении в постоянной темноте у крыс значительно снижается холестерин и глюкоза в сыворотке крови [Arasteh et al., 2010]. Циркадная экспрессия ферментов, участвующих в катаболизме жира, обнаружена во многих периферических органах мышей при DD, но не при стандартном освещении LD, что может быть ассоциировано с гипометаболическим поведением, как, например, гибернация и оцепенение [Lee, 2007]. Так, гены проколипазы мышей и панкреатический липа-

зосвязанный белок включаются в циркадный ритм в периферических органах при постоянной темноте DD, а не при цикле свет-темнота [Zhang et al., 2006]. Липаза, помимо расщепления жиров и жирных кислот, также расщепляет жирорастворимые витамины А, D, Е, К.

Мелатонин не накапливается в эпифизе, его транспортной формой является сывороточный альбумин, который переносит гормон в кровяное русло и другие биологические жидкости. Свою активность у млекопитающих мелатонин теряет в печени, где исчезает из кровообращения в результате гидроксирования с последующим выведением; в других органах мелатонин проходит реакцию деацетилирования [von Gall et al., 2002]. Хотя мелатонин синтезируется в основном эпифизом, также его могут вырабатывать и другие органы, но в значительно меньшем количестве. Так, секретирующие его клетки обнаружены в сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках и других

органах [Меньщикова и др., 2006]. Считается, что экстрапинеальная секреция мелатонина не подвергается циркадианному ритму, однако в последнее время появляются сведения о существовании возможных взаимосвязей между пинеальной и экстрапинеальной секрецией мелатонина. Широкое распространение мелатонина в жизненно важных органах отражает его активное участие в регуляции процессов гомеостаза [Reiter et al., 2007].

Гормональное действие мелатонина, включающее регуляцию циркадных ритмов, реализуется через клеточные рецепторы. После освобождения из связанного с альбумином состояния мелатонин взаимодействует со специфическими мембранными и ядерными рецепторами, которые являются путями для проведения сигнала. Группа мембранных рецепторов мелатонина включает в себя подтипы MT_1 , MT_2 и MT_3 , которые обладают высоким сродством к своему лиганду и обнаружены в супрахиазматическом ядре, гипоталамусе, гиппокампе, коре больших полушарий и мозжечке. Ядерные рецепторы к мелатонину относятся к семейству так называемых орфановых ядерных ретиноидных рецепторов ROR/RZR [Becker-André et al., 1997; Masana et al., 2007]. Важно отметить, что ядерные рецепторы обнаружены в трех принципиальных органах млекопитающих, определяющих суточные ритмы организма: в сетчатке глаза, эпифизе и в супрахиазматическом ядре, главной физиологической ролью которого является согласование по частоте и фазе ритмов между собой и с циклом свет-темнота. Экспериментально показана критичность наличия рецепторов ряда гормонов, в том числе и мелатонина, для работы церебрального clock-механизма [Чернышева и др., 2012; Adamah-Biassi et al., 2013].

Витамины А и Е обладают множеством биологических функций и играют важную роль в метаболических процессах. Так, метаболиты ретинола транс-ретиноевая и 9-цис-ретиноевая кислота являются лигандами ядерных рецепторов RORa, которые связываются с промоторной областью генов окситоцина и накапливающегося ночью белка циркадианного clock-механизма PER 1, активируя транскрипцию первого и подавляя транскрипцию второго у взрослых грызунов. При введении ретинола самкам мышей на пренатальной стадии формирования циркадианного clock-механизма часовых генов было отмечено увеличение содержания первого белка часовых генов PER1 в ядре эмбрионов, а у беременных самок крыс – рост PER1 в цитоплазме гипоталамуса [Чернышева и др., 2012]. Ядерные рецепторы связывают-

ся непосредственно с ДНК и активируют гены с помощью специфических нейтральных молекул, которые влияют на рецепторы поведения, половые гормоны, и в том числе на действие витаминов А, Д и глюкокортикоидов.

В отличие от биоритмологических эффектов антиоксидантные свойства мелатонина не опосредованы через его рецепторы. Функциональная активность мелатонина как химического вещества включает детоксикацию активных форм кислорода и азота, а также других химически активных молекул, обусловленных развитием окислительного стресса. Усиление в темноте функции образования мелатонина эпифизом может отражаться на уровне других антиоксидантов, действующих большей частью в комплексе [Reiter et al., 2000; Montilla et al., 2003; Меньщикова и др., 2006; Донцов и др., 2017]. При высокой концентрации мелатонин может действовать как поглотитель свободных радикалов, активных форм кислорода и реактивных форм азота. Однако при изучении антиоксидантных свойств мелатонина в разных экспериментальных системах получаются разноречивые результаты. Хотя имеются данные, что мелатонин лучше витамина Е ингибирует пероксильные радикалы, *in vitro* он слабо препятствовал развитию процессов ПОЛ в гомогенатах мозга крыс. Гормон менее эффективно по сравнению с витамином Е угнетал Cu^{2+} -индуцированное окисление липопротеинов низкой плотности; мелатонин слабее, чем витамин Е, ингибировал окислительную модификацию липопротеинов и снижал их захват макрофагами. В то же время на модели гемолиза эритроцитов, вызванного пероксильными радикалами, было показано, что мелатонин является более эффективным протектором, чем витамин Е, аскорбиновая кислота и восстановленный глутатион [Pieri et al., 1995; Меньщикова и др., 2006].

Лузиндол является антагонистом мембранных рецепторов мелатонина MT_1 и MT_2 с высоким сродством к подтипу MT_2 [Hunt et al., 2001; Reiter et al., 2007; Pashalieva et al., 2012; Rosen et al., 2012]. Лузиндол значительно снижает защитный эффект мелатонина во всех концентрациях. Путем блокирования активации мембранных рецепторов мелатонина лузиндол может полностью устранять защитное действие гормона при низкой концентрации. Однако при высокой концентрации мелатонина лузиндол снижает, но не полностью устраняет защитный эффект мелатонина при повреждении H_2O_2 . Так, предварительная обработка клеток ретинального пигментного эпителия лузиндолом показала снижение, но не полное

блокирование защитного эффекта мелатонина при высокой его концентрации, в связи с чем предполагают, что в фармакологических концентрациях мелатонин имеет прямой антиоксидантный эффект [Rosen et al., 2012]. Применение лузиндола в дозе 1 нмоль не мешало нейропротекторному эффекту введенного крысам мелатонина. Лузиндол при введении в одиночку не влиял на повреждения, произведенные хинолиновой кислотой, которая может увеличивать перекисное окисление липидов в гомогенатах мозга, и не блокировал защитное действие мелатонина. В то же время доля нейронов, выживших после совместного введения мелатонина и лузиндола, была немного больше, чем при использовании только одного мелатонина, хотя значения существенно не отличались от таковых у контрольных животных [Behan et al., 1999]. Результаты нашего эксперимента также показали, что в присутствии лузиндола содержание витаминов А и Е в исследованных тканях может как снижаться, так и увеличиваться.

Различные экспериментальные модели показывают, что некоторые из защитных эффектов мелатонина при окислительном стрессе не опосредованы рецепторами. Добавление *in vitro* лузиндола в культуру клеток нейробластомы за 20 мин до добавления мелатонина не вызывало изменений действия мелатонина при окислительном стрессе и активности антиоксидантных ферментов [Montilla et al., 2003]. Вводимый мышам после выключения света лузиндол вызывал увеличение уровня мелатонина в плазме крови. Не наблюдалось изменений концентрации мелатонина после приема антагониста, специфичного для подтипа MT_2 . Считают, что эти данные могут свидетельствовать о возможности контроля над высвобождением мелатонина, происходящим через рецептор MT_1 [Bedrosian et al., 2013]. В другом эксперименте показано, что мелатонин увеличивал функциональную активность тромбоцитов у крыс, в то время как лузиндол значительно уменьшал. Предварительное введение лузиндола снижало влияние эндогенного и экзогенного мелатонина [Pashalieva et al., 2012].

Хотя интерпретация результатов исследований с применением лузиндола вращается вокруг того, что он является антагонистом мелатонина, в то же время некоторые исследования показывают, что лузиндол имеет свою собственную функцию. Так, в исследованиях *in vitro* лузиндол ингибировал железо- и липополисахарид-индуцированную перекисную окисление липидов в мозге крыс и гомогенате почек, защищал фоторецепторы сетчатки глаза от повреждения

светом [Requintina, Oxenkrug, 2007]. В проведенных исследованиях лузиндол демонстрировал собственное антиапоптотическое действие. Считают, что результаты исследований представляют доказательства защитного эффекта лузиндола от стрессовых раздражителей, вследствие чего авторы высказывают мнение о возможности использования лузиндола как антиоксиданта. В нашем исследовании действие лузиндола приводило к разнонаправленным изменениям содержания ретинола и токоферола, которые зависели как от режима освещения, так и от вида ткани.

Заключение

Исследование показало, что содержание крыс в течение 14 суток в условиях постоянной темноты значительно не влияет на уровень токоферола и ретинола в их тканях и органах. Выявленное нами отсутствие изменений содержания ретинола и токоферола у крыс в темноте может быть следствием достаточного уровня витаминов и устойчивости низкомолекулярных антиоксидантов к рассматриваемой системе взаимодействий. Применение антагониста мелатонина лузиндола изменяло содержание витаминов А и Е в органах и тканях крыс в сторону как снижения, так и увеличения. Наибольшие изменения содержания токоферола выявлены в печени и скелетной мышце, а ретинола – в печени крыс. Отношения токоферола и ретинола с мелатонином в большинстве случаев носили взаимокompенсаторный характер, когда повышение содержания одного антиоксиданта индуцирует снижение другого, благодаря чему сохраняется динамическое равновесие антиоксидантной системы организма.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0218-2019-0073).

Литература

Донцов А. Е., Воспелникова Н. Д., Зак П. П., Островский М. А. Антигликирующее действие мелатонина // ДАН. 2017. Т. 475, № 5. С. 588–591.

Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.

Мичурин С. В., Шурлыгина А. В., Белкин А. Д., Вакулин Г. М., Вербицкая Л. В., Труфакин В. А. Изменения печени и некоторых органов иммунной системы животных в условиях круглосуточного освещения // Морфология. 2005. Т. 128, № 4. С. 65–68.

Чернышева М. П., Романова И. В., Михрина А. Л. Влияние ретинола на взаимодействие белка PERIOD 1, окситоцина и ГАМК в пренатальный период формирования циркадианного clock-механизма у крыс // Ж. эвол. биохим. и физиол. 2012. Т. 4, № 5. С. 481–486.

Adamah-Biassi E. B., Zhang Y., Jung H., Vissapragada S., Miller R. J., Dubocovich M. L. Distribution of MT1 melatonin receptor promoter-driven RFP expression in the brains of BAC C3H/HeN transgenic mice // J. Histochem. Cytochem. 2013. Vol. 62, no. 1. P. 70–84. doi: 10.1369/0022155413507453

Arasteh A., Aliyev A., Khamnei S., Delazar A., Mesgari M., Mehmannaavaz Y. Investigation of the effects of the constant darkness and light on blood serum cholesterol, insulin and glucose levels in healthy male rats // Afr. J. Biotechnol. 2010. Vol. 9, no. 40. P. 6791–6796.

Becker-André M., Wiesenberg I., Schaeren-Wiemers N., Andre E., Missbach M., Saurat J. H., Carlberg C. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. P. 28531–28534 [published erratum appears in J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 16707].

Bedrosian T. A., Herring K. L., Walton J. C., Finken L. K., Weil Z. M., Nelson R. J. Evidence for feedback control of melatonin pineal secretion // Neurosci. Lett. 2013. Vol. 542. P. 123–125.

Behan W. M. H., McDonald M., Darlington L. G., Stone T. W. Oxidative stress as a mechanism for quinolinic acid-induced hippocampal damage: protection by melatonin and deprenyl // Brit. J. Pharmacol. 1999. Vol. 128. P. 1754–1760.

Budak A. V., Sushko B. S., Limansky Yu. P., Parkhomenko N. T. Effects of melatonin and antagonists of MT1 and MT2 receptors on somatic pain induced within the fixed circadian rhythm // Neurophysiology. 2007. Vol. 39, no. 3. P. 222–226.

Das A., McDowell M., Pava M. J., Smith J. A., Reiter R. J., Woodward J. J., Varma A. K., Ray S. K., Banik N. L. The inhibition of apoptosis by melatonin in VSC4.1 motoneurons exposed to oxidative stress, glutamate excitotoxicity, or TNF- α toxicity involves membrane melatonin receptors // J. Pineal Res. 2010. Vol. 48, no. 2. P. 157–169. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00739.x

Drazen D. L., Bilu D., Bilbo S. D., Nelson R. J. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated of luzindole, a melatonin receptor antagonist // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001. Vol. 280. P. 1476–1482.

Hunt A. E., Al-Ghoul W. M., Gillette M. U., Dubocovich M. L. Activation of MT 2 melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2001. Vol. 280. P. 110–118.

Lee C. C. Constant darkness is a mammalian biological signal // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2007. Vol. 72. P. 287–291. doi: 10.1101/sqb.2007.72.051

Masana M. I., Sumaya I. C., Becker-Andre M., Dubocovich M. L. Behavioral characterization and modulation of circadian rhythms by light and melatonin in C3H/HeN mice homozygous for the ROR β knockout // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 292. P. 2357–2367.

Montilla P., Feijóo M., Muñoz M. C., Muñoz-Castañeda J. R., Bujalance I., Túnez I. Effect of melatonin on the oxidative stress in N1E-115 cells is not mediated by mt₁ receptors // J. Physiol. Biochem. 2003. Vol. 59, no. 4. P. 263–268.

Pashalieva I., Stancheva E., Decheva L., Nyagolov Y., Negrev N. Experimental data about melatonin effects on platelet count and functional activity // Comptes rendus de l'Académie Bulgare des Sciences. 2012. Vol. 65, no. 6. P. 855–860.

Pieri C., Moroni F., Marra M., Marcheselli F., Recchioni R. Melatonin is an efficient antioxidant // Arch. Gerontol. Geriatr. 1995. Vol. 20. P. 150–165.

Pitrosky B., Kirsch R., Malan A., Mocaer E., Pevet P. Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 1999. Vol. 277. P. 812–828.

Reiter R. J. Melatonin: Lowering the high price of free radicals // News Physiol. Sci. 2000. Vol. 15, no. 5. P. 246–250.

Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C., Teron P. M., Flores L. J., Koppiseppi S. Medical implication of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions // Adv. Med. Sci. 2007. Vol. 52. P. 11–28.

Requintina P. J., Oxenkrug G. F. Effect of luzindole and other melatonin receptor antagonists on iron- and lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro // Ann. NY Acad. Sci. 2007. Vol. 1122. P. 289–294.

Rodriguez C., Mayo J. C., Sainz R. M., Antolin I., Herrera F., Martin V., Reiter R. J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin // J. Pineal Res. 2004. Vol. 36. P. 1–9.

Rosen R. B., Hu Dan-Ning, Chen M., McCormick S. A., Walsh J., Roberts J. E. Effect of melatonin and its receptor antagonist on retinal pigment epithelial cells against hydrogen peroxide damage // Mol. Vis. 2012. Vol. 18. P. 1640–1648.

Ruby N. F., Joshi N., Heller H. G. Constant darkness restores entrainment to phase-delayed Siberian hamsters // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. Vol. 283. P. 1314–1320.

von Gall C., Stehle J. H., Weaver D. R. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction // Cell Tissue Res. 2002. Vol. 309. P. 151–162. doi: 10.1007/s00441-002-0581-4

Yuksel S. Altered adrenomedullin levels of the rats exposed to constant darkness and light stress // J. Photobiol. B: Biol. 2008. Vol. 91. P. 20–23.

Zhang J., Kaasik R., Blackburn M. R., Lee C. C. Constant darkness is a circadian metabolic signal in mammals // Nature. 2006. Vol. 439. P. 340–343. doi: 10.1038/nature04368

Поступила в редакцию 25.03.2019

References

Chernysheva M. P., Romanova I. V., Mikhrina A. L. Vliyanie retinola na vzaimodeistvie belka PEPIOD 1, oksitotsina i GAMK v prenatal'nyi period formirovaniya tsirkadianogo clock-mekhanizma u krysa [Effect of retinol on the interaction of PERIOD 1 protein, oxytotsin and GAMK in the prenatal period of formation of circadian clock mechanism in rats]. *Zhurn. evol. biokhim. i fisiol.* [J. Evol. Biochem. Physiol.]. 2012. Vol. 4, no. 5. P. 481–486.

Dontsov A. E., Vospel'nikova N. D., Zak P. P., Ostrovskii M. A. Antiglikiruyushchee deistvie melatonina [Anti-glycating effect of melatonin]. *DAN* [Proceed. RAS]. 2017. Vol. 475, no. 5. P. 588–591.

Men'shchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar' I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty [Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants]. Moscow: Slovo, 2006. 556 p.

Michurina S. V., Shurlygina A. V., Belkin A. D., Vakulin G. M., Verbitskaya L. V., Trufakin V. A. Izmeneniya pecheni i nekotorykh organov immunnoi sistemy zhivotnykh v usloviyakh kruglosutochnogo osveshcheniya [Changes in the liver and some organs of the immune system of animals in conditions of round-the-clock lighting]. *Morfologiya* [Morphology]. 2005. Vol. 128, no. 4. P. 65–68.

Adamah-Biassi E. B., Zhang Y., Jung H., Vissapragada S., Miller R. J., Dubocovich M. L. Distribution of MT1 melatonin receptor promoter-driven RFP expression in the brains of BAC C3H/HeN transgenic mice. *J. Histochem. Cytochem.* 2013. Vol. 62, no. 1. P. 70–84. doi: 10.1369/0022155413507453

Arasteh A., Aliyev A., Khamnei S., Delazar A., Mesgari M., Mehmannaev Y. Investigation of the effects of the constant darkness and Light on blood serum cholesterol, insulin and glucose levels in healthy male rats. *Afr. J. Biotechnol.* 2010. Vol. 9, no. 40. P. 6791–6796.

Becker-Andre M., Wiesenberger I., Schaeren-Wiemers N., Andre E., Missbach M., Saurat J. H., Carlberg C. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. P. 28531–28534 [published erratum appears in *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 16707]

Bedrosian T. A., Herring K. L., Walton J. C., Fonken L. K., Weil Z. M., Nelson R. J. Evidence for feedback control of melatonin pineal secretion. *Neurosci. Lett.* 2013. Vol. 542. P. 123–125.

Behan W. M. H., McDonald M., Darlington L. G., Stone T. W. Oxidative stress as a mechanism for quinolinic acid-induced hippocampal damage: protection by melatonin and deprenyl. *Brit. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 128. P. 1754–1760.

Das A., McDowell M., Pava M. J., Smith J. A., Reiter R. J., Woodward J. J., Varma A. K., Ray S. K., Banik N. L. The inhibition of apoptosis by melatonin in VSC4.1 motoneurons exposed to oxidative stress, glutamate excitotoxicity, or TNF- α toxicity involves membrane melatonin receptors. *J. Pineal Res.* 2010. Vol. 48, no. 2. P. 157–169. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00739.x

Drazen D. L., Bilu D., Bilbo S. D., Nelson R. J. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is at-

tenuated of luzindole, a melatonin receptor antagonist. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. Vol. 280. P. 1476–1482.

Hunt A. E., Al-Ghoul W. M., Gillette M. U., Dubocovich M. L. Activation of MT 2 melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001. Vol. 280. P. 110–118.

Lee C. C. Constant darkness is a mammalian biological signal. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2007. Vol. 72. P. 287–291. doi: 10.1101/sqb.2007.72.051

Masana M. I., Sumaya I. C., Becker-Andre M., Dubocovich M. L. Behavioral characterization and modulation of circadian rhythms by light and melatonin in C3H/HeN mice homozygous for the ROR β knockout. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. Vol. 292. P. 2357–2367.

Montilla P., Feijóo M., Muñoz M. C., Muñoz-Castañeda J. R., Bujalance I., Túnez I. Effect of melatonin on the oxidative stress in N1E-115 cells is not mediated by mt $_1$ receptors. *J. Physiol. Biochem.* 2003. Vol. 59, no. 4. P. 263–268.

Pashalieva I., Stancheva E., Decheva L., Nyagolov Y., Negrev N. Experimental data about melatonin effects on platelet count and functional activity. *Comptes rendus de l'Académie Bulgare des Sciences.* 2012. Vol. 65, no. 6. P. 855–860.

Pieri C., Moroni F., Marra M., Marcheselli F., Rechioni R. Melatonin is an efficient antioxidant. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1995. Vol. 20. P. 150–165.

Pitrosky B., Kirsch R., Malan A., Mocaer E., Pevet P. Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1999. Vol. 277. P. 812–828.

Reiter R. J. Melatonin: Lowering the high price of free radicals. *News Physiol. Sci.* 2000. Vol. 15, no. 5. P. 246–250.

Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C., Terron P. M., Flores L. J., Koppisevi S. Medical implication of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv. Med. Sci.* 2007. Vol. 52. P. 11–28.

Requintina P. J., Oxenkrug G. F. Effect of luzindole and other melatonin receptor antagonists on iron- and lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. Vol. 1122. P. 289–294.

Rodriguez C., Mayo J. C., Sainz R. M., Antolin I., Herrera F., Martin V., Reiter R. J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal Res.* 2004. Vol. 36. P. 1–9.

Rosen R. B., Hu D.-N., Chen M., McCormick S. A., Walsh J., Roberts J. E. Effect of melatonin and its receptor antagonist on retinal pigment epithelial cells against hydrogen peroxide damage. *Mol. Vis.* 2012. Vol. 18. P. 1640–1648.

Ruby N. F., Joshi N., Heller H. G. Constant darkness restores entrainment to phase-delayed Siberian hamsters. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. Vol. 283. P. 1314–1320.

von Gall C., Stehle J. H., Weaver D. R. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res.* 2002. Vol. 309. P. 151–162. doi: 10.1007/s00441-002-0581-4

Yuksel S. Altered adrenomedullin levels of the rats exposed to constant darkness and light stress. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2008. Vol. 91. P. 20–23.

Zhang J., Kaasik R., Blackburn M. R., Lee C. C. Constant darkness is a circadian metabolic signal in mam-

mals. *Nature*. 2006. Vol. 439. P. 340–343. doi: 10.1038/nature04368

Received March 25, 2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ильина Татьяна Николаевна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: ilyina@bio.krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

Баишникова Ирина Валерьевна

научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: iravbai@mail.ru
тел.: (8142) 573107

Хижкин Евгений Александрович

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: hizhkin84@mail.ru
тел.: (8142) 573107

CONTRIBUTORS:

Ilyina, Tatyana

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ilyina@bio.krc.karelia.ru
tel.: (8142) 573107

Baishnikova, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: iravbai@mail.ru
tel.: (8142) 573107

Khizhkin, Evgeny

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: hizhkin84@mail.ru
tel.: (8142) 573107