

УДК 599.323.45:591.185.6:661.12:577.1

ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОЙ ТЕМНОТЫ И ЛУЗИНДОЛА НА ВИТАМИНЫ А И Е В ОРГАНАХ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

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

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

В работе исследовали влияние постоянной темноты и антагониста рецепторов мелатонина лузиндола на содержание витаминов А и Е в органах молодых и старых крыс линии Вистар. Две группы крыс с момента рождения содержались в условиях стандартного освещения (12 часов свет / 12 часов темнота; LD) или в полной постоянной темноте (DD). В 5 месяцев крыс каждой группы разделили на две подгруппы: одна получала лузиндол (LD+луз, DD+луз) с питьевой водой в дозе 0,22 мг/кг веса, другая – плацебо. В 6 месяцев часть животных выводили из эксперимента, а оставшиеся крысы находились в соответствующих условиях до 24-месячного возраста. Содержание витаминов определяли в сердечной и скелетной мышцах, печени и почках методом ВЭЖХ. Результаты экспериментов показали, что действие лузиндола в темноте и при стандартном освещении имело разную направленность. В печени, сердечной и скелетной мышцах крыс выявлено возрастное увеличение содержания витамина А при обоих световых режимах. Уровень витамина Е в органах старых крыс по сравнению с молодыми изменялся незначительно в условиях стандартного освещения. Значительные изменения содержания витаминов А и Е обнаружены в сердечной и скелетной мышечных тканях, печень оказалась наименее подвержена воздействию темноты и лузиндола. В условиях световой депривации лузиндол приводил к более выраженным изменениям уровня витаминов у старых крыс. Нарушение светового ритма вызывало изменения уровня витаминов А и Е, выраженность которых зависела от вида ткани, возраста животных и продолжительности воздействия. В тканях крыс, содержавшихся в разных световых условиях, обнаружены тканеспецифические изменения содержания витаминов, которые наиболее отчетливо проявлялись у старых животных.

Ключевые слова: циркадный ритм; ретинол, токоферол; антиоксиданты; старение.

T. N. Ilyina, I. V. Baishnikova, E. A. Hizhkin. EFFECT OF CONSTANT DARKNESS AND LUZINDOLE ON VITAMINS A AND E IN ORGANS YOUNG AND OLD RATS

The study investigated the effect of constant darkness and the melatonin receptor antagonist luzindol on the vitamins A and E content in the organs of young and old Wistar rats. Two groups of rats were kept from the moment of birth in standard lighting conditions (12 hours of light / 12 hours of darkness; LD) or in constant darkness (DD). At 5 months, the rats of each group were divided into two subgroups: one received luzindol (LD+luz, DD+luz) with drinking water at a dose of 0.22 mg/kg of weight, the

other group – placebo. At 6 months, some of the animals were removed from the experiment, and the remaining ones were kept in appropriate conditions until the 24 months age. The vitamins content was determined in the heart and skeletal muscles, liver and kidneys by HPLC. The results of the experiments showed that the effect of luzindol in the dark and under standard lighting had different directions. In the liver, heart and skeletal muscles of rats, an age-related increase in the vitamin A content was revealed in both light conditions. The vitamin E level in the organs of old rats compared to young changed slightly under standard lighting. Significant changes in the vitamins A and E contents were found in the heart and skeletal muscle tissues, the liver was least affected by darkness and luzindol. Under conditions of light deprivation, luzindol led to more pronounced changes in the vitamins level in old rats. Violation of the light rhythm caused changes in the level of vitamins A and E, the severity of which depended on the type of tissue, the age of the animals and the duration of exposure. In the tissues of rats kept in different light conditions, tissue-specific changes in the vitamins content were found, which were most clearly manifested in old animals.

Keywords: circadian rhythm; retinol; tocopherol; antioxidants; ageing.

Введение

Физиологические процессы млекопитающих демонстрируют суточные ритмы, которые находятся под контролем эндогенной циркадной системы синхронизации, регулируемой светом. Изменение обычного светового режима может приводить к рассогласованности эндогенных циклов, лежащих в основе суточного ритма. Постоянная темнота, как и постоянный свет, рассматривается как форма экологического стресса [Ruby et al., 2002; Мичурина и др., 2005; Lee, 2007; Yuksel, 2008]. Фотопериод значительно влияет на содержание в организме гормона эпифиза мелатонина, основной функцией которого является регуляция биологических ритмов. При нарушении светового ритма интенсивность синтеза эндогенного мелатонина, обладающего антиоксидантным эффектом, может меняться, оказывая влияние на состояние всей антиоксидантной системы организма. Антиоксидантное действие мелатонина направлено на защиту макромолекул клетки от окислительного повреждения, поэтому гормон играет значительную роль в отсрочке ряда свободнорадикальных заболеваний и некоторых патофизиологических изменений, связанных со старением [Reiter, 2000; Анисимов, 2008]. Организм в процессе старения постепенно теряет внутренние защитные механизмы, которые предохраняют его от окислительного повреждения. Мелатонин является единственным антиоксидантом, синтез которого с возрастом снижается у всех видов, что контрастирует с возрастной динамикой других антиоксидантов. Так, выявлено возрастное увеличение общего количества витаминов А и Е [Van der Loo et al., 2002; König

et al., 2016], низкомолекулярных антиоксидантов, недостаток которых может приводить к снижению устойчивости клеток к прооксидантному воздействию. Основными механизмами действия мелатонина являются стимуляция эндогенных антиоксидантных ферментов и повышение эффективности других антиоксидантов, с которыми мелатонин работает синергически [Montilla et al., 2003; Reiter et al., 2004; Меньщикова и др., 2006]. Витамины А и Е играют важную роль во многих физиологических процессах в организме. Витамин Е является основным природным антиоксидантом, а одним из важнейших направлений действия витамина А является контроль биологических ритмов. Установлено, что витамин А необходим для функционирования эпифиза, где был обнаружен высокий уровень ретинола, дефицит которого приводит к снижению ночного пика мелатонина [Hollander, Dadufalza, 1990; Ortega et al., 2002; Ashton et al., 2015; Takahashi et al., 2017].

Гормональное действие мелатонина, включающее регуляцию циркадных ритмов, реализуется через мелатонинчувствительные клеточные рецепторы. Специфическим синтетическим антагонистом мелатонина является блокатор его рецепторов лузиндол (N-acetyl-2-benzyltryptamine). Лузиндол значительно ослабляет влияние гормона, а его действие имеет противоположную действию мелатонина направленность. Применение в экспериментальных исследованиях лузиндола, имеющего высокое сродство с мелатонином, позволяет исследовать функции гормона, которые осуществляются через его рецепторы [Hunt et al., 2001; Reiter et al., 2007; Requintina, Oxenkrug, 2007; Das et al., 2010; Adamah-Biassi et al., 2013].

Целью работы было исследование содержания витаминов А и Е в органах молодых и старых крыс в условиях блокады рецепторов мелатонина лузиндолом на фоне гиперфункции эпифиза, вызванной постоянной темнотой.

Материалы и методы

В эксперименте использовали крыс линии Вистар (72 особи), полученных из питомника лабораторных животных «Пушино». Животных содержали в помещениях вивария при температуре воздуха 20 ± 2 °С. Крысы получали гранулированный корм и воду без ограничения. Работа выполнена в соответствии с этическими стандартами, утвержденными правовыми актами РФ, принципами Базельской декларации и рекомендациями этического комитета Института биологии КарНЦ РАН.

Для проведения исследования две группы крыс с момента рождения содержались в условиях стандартного освещения (12 часов свет 750 лк / 12 часов темнота; LD) или в полной постоянной темноте (0–0,5 лк; DD). Крысы каждой группы в 5 месяцев были разделены на две подгруппы: одна получала лузиндол (LD+луз, DD+луз) с питьевой водой в дозе 0,22 мг/кг веса, другая – плацебо. В 6 месяцев часть крыс (n=6 в каждой группе) выводили из эксперимента путем декапитации, оставшиеся животные находились в соответствующих условиях до 24-месячного возраста. Для проведения исследования производили отбор образцов тканей (сердечная и скелетная мышцы, печень, почки), которые замораживали и хранили в морозильной камере до проведения анализа. Содержание витаминов А (ретинол) и Е (α -токоферол) определяли методом ВЭЖХ [Скурихин, Двинская, 1989]. Хроматографическое разделение осуществляли на микроколоночном хроматографе с ультрафиолетовым детектором. В качестве элюента использовали смесь гексана с изопропанолом. Стандартом для построения калибровочных кривых служили ретинол и α -токоферол фирмы Sigma (США). 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 исследований показали, что влияние темноты на содержание витаминов А и Е в органах зависело от продолжительности воздействия и возраста животных. Направленность и выраженность действия лузиндола в условиях световой депривации и при стандартном освещении различались. В печени, сердечной и скелетной мышцах крыс выявлено возрастное увеличение содержания витамина А при обоих световых режимах (рис. 1). Нагрузка лузиндолом не отразилась на содержании витамина А в органах 6-мес. крыс. В то же время применение лузиндола и длительная световая депривация выявили у 24-мес. крыс достоверные различия между группами LD+луз и DD+луз ($p \leq 0,05$) в сердце, скелетной мышце и почках. Однако если в сердце старых крыс лузиндол снижал витамин А, то в скелетной мышце и почках содержание ретинола повышалось. Возрастное увеличение содержания витамина А обнаружено в печени старых крыс LD. Темнота и лузиндол не влияли на содержание витамина А в печени, в то же время в почках крыс эффект совместного воздействия темноты и лузиндола наблюдался как в 6, так и в 24 месяца.

Изменений содержания витамина Е в сердце 24-мес. крыс LD по сравнению с 6-мес. животными не обнаружено, в то время как возрастные изменения уровня токоферола в сердце крыс DD проявились достаточно отчетливо (рис. 2). Содержание токоферола в сердце 24-мес. крыс DD превышало уровень у 6-мес. животных ($p < 0,05$). Лузиндол достоверно увеличивал содержание витамина Е у крыс DD+луз по сравнению с DD в 6 месяцев ($p < 0,05$). Наибольшие изменения содержания витамина Е обнаружены в скелетной мышце, причем как в темноте, так и при стандартном освещении. У крыс LD выявлено увеличение α -токоферола в мышце в 24 месяца по сравнению с 6-мес. возрастом, тогда как у крыс DD уровень токоферола с возрастом, напротив, снижался. Лузиндол достоверно увеличивал содержание токоферола у крыс DD+луз по сравнению с LD+луз ($p < 0,05$) в мышце молодых 6-мес. крыс. У старых крыс DD токоферол снижался по сравнению с 6-мес. возрастом, при этом применение лузиндола достоверно увеличивало содержание токоферола в скелетной мышце при обоих световых режимах ($p < 0,05$).

Продолжительное нахождение крыс в полной темноте не повлияло на содержание витамина Е в печени, а применение лузиндола приводило к небольшому снижению токоферола у крыс DD, которое отчетливее проявилось

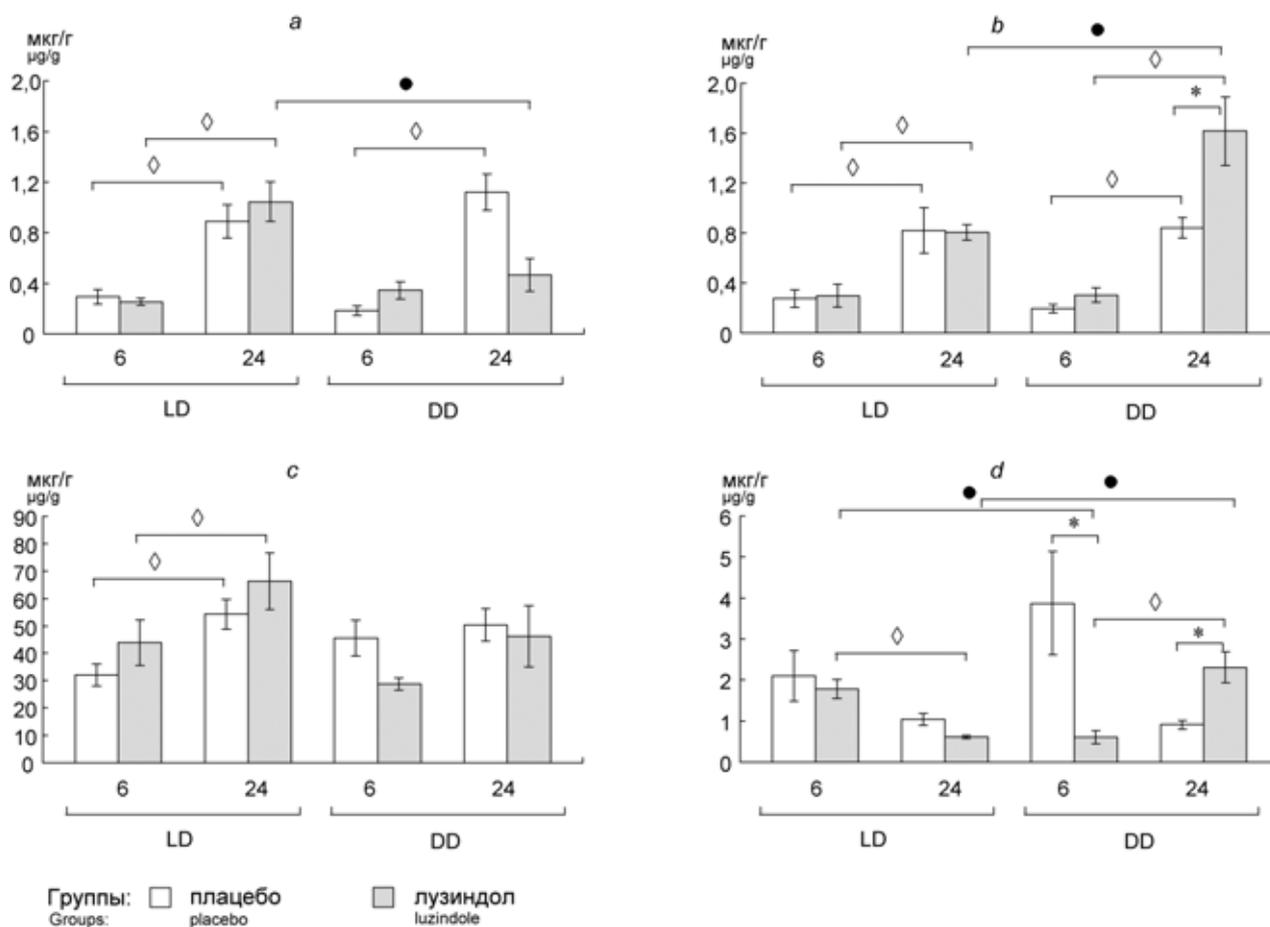


Рис. 1. Влияние постоянной темноты и лузиндола на содержание витамина А в органах молодых и старых крыс.

Здесь и на рис. 2: LD – стандартный световой режим; DD – постоянная полная темнота; а – сердечная мышца; б – скелетная мышца; в – печень; д – почки;

● – различия достоверны между режимами освещения; * – различия достоверны между группами с применением лузиндола и плацебо ($p < 0,05$); ◇ – различия достоверны по отношению к 6-мес. возрасту; по оси абсцисс – возраст в месяцах

Fig. 1. The effect of constant darkness and luzindol on the vitamin A content in the organs of young and old rats.

Here and in Fig. 2: LD – standard light; DD – constant darkness; а – heart; б – skeletal muscle; в – liver; д – kidneys;

● – the differences are significant between the lighting condition; * – the differences were significant between the groups having luzindol and placebo ($p < 0.05$); ◇ – the differences are significant compared to the age of 6 months; on the abscissa axis – age in months

у старых животных, однако эти изменения не были достоверны. В почках 24-мес. крыс DD лузиндол достоверно увеличивал содержание токоферола ($p < 0,05$), но по сравнению с 6-мес. животными уровень α -токоферола снижался в два раза. В группе LD возрастные изменения витамина Е в почках не выявлены, а действие лузиндола имело обратную направленность по сравнению с крысами, содержащимися в полной темноте. Применение лузиндола приводило к снижению содержания витамина Е у старых крыс LD.

Многие физиологические функции млекопитающих демонстрируют существенные циркадные колебания. Свет является основным синхронизатором, необходимым для стабиль-

ной работы биологических часов. Центральные циркадные часы, расположенные в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, находятся под влиянием фотопериода, поэтому ритм выработки мелатонина эпифизом также модулируется фотопериодом [Reiter, 2000; Анисимов, 2008]. Помимо центральных часов СХЯ циркадная система состоит из многочисленных периферических часов, расположенных в разных органах, механизмы действия которых могут отличаться. Если свет является модулятором циркадианного ритма и экспрессии часовых генов, то постоянная темнота вызывает в организме свободное течение циркадных ритмов. Также циркадный ритм чувствителен к эффектам смещения световой фазы под влияни-

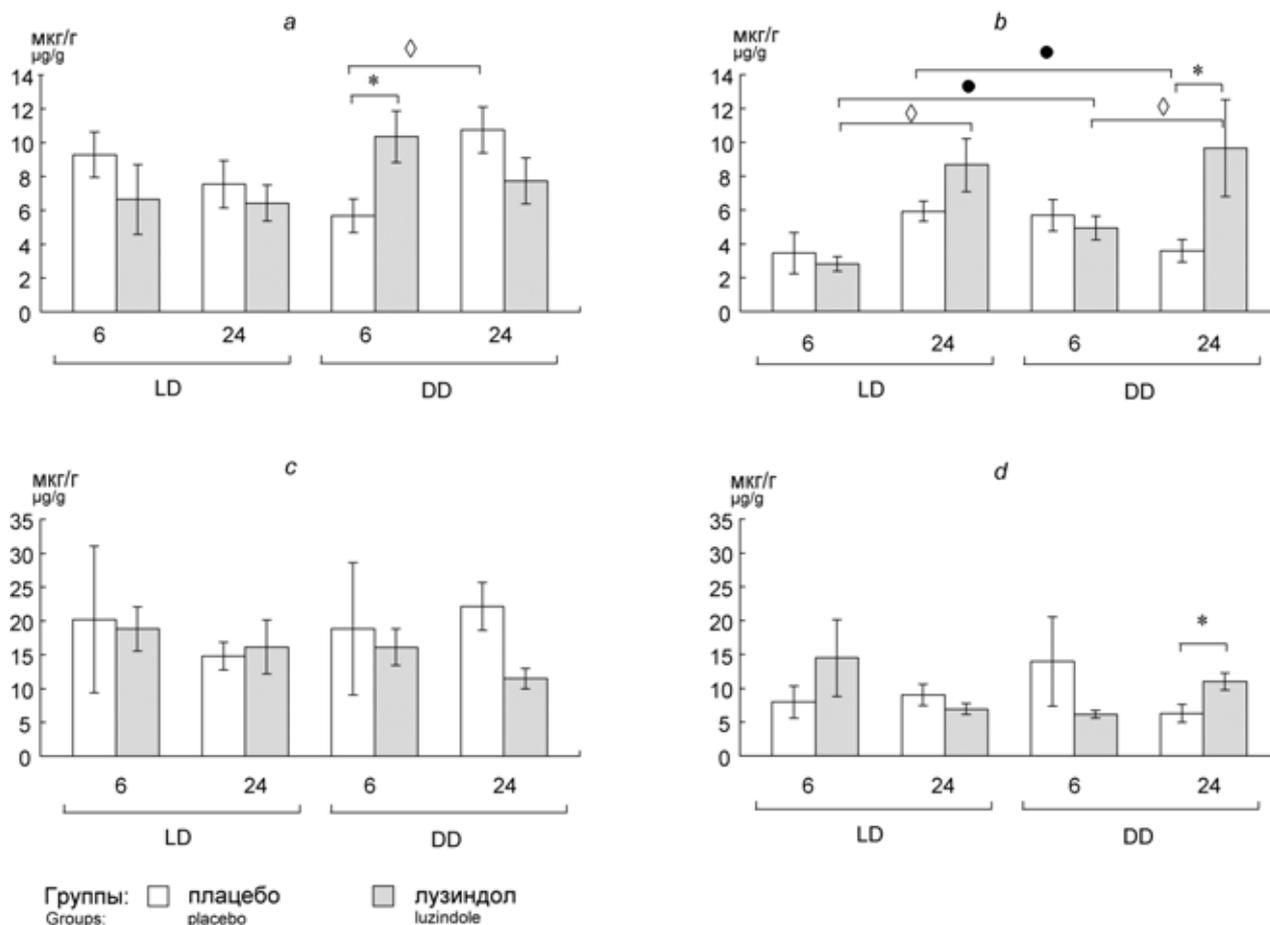


Рис. 2. Влияние постоянной темноты и лузиндола на содержание витамина Е в органах молодых и старых крыс
 Fig. 2. The effect of constant darkness and luzindole on the vitamin E content in the organs of young and old rats

ем различных химических и фармакологических факторов [Sugawara et al., 1998; Sosniyenko et al., 2010; López-Armas et al., 2016].

Витамин А и его активные метаболиты ретиноиды необходимы для многих физиологических процессов. Действие ретинола в организме опосредовано его метаболитом ретиноевой кислотой, которая функционирует как лиганд семейства ядерных рецепторов ретиноевой кислоты. Считается, что ретиноевая кислота вырабатывается в основном типе клеток шишковидной железы пинеалоцитах, синтезирующих мелатонин [Ashton et al., 2018]. Ядерные рецепторы мелатонина относятся к семейству орфановых ядерных ретиноидных рецепторов и обнаружены в трех принципиальных органах млекопитающих, определяющих суточные ритмы организма, – в сетчатке глаза, эпифизе и СХЯ. Ядерные рецепторы связываются непосредственно с ДНК и активируют гены с помощью специфических нейтральных молекул, которые влияют на рецепторы поведения, половые гормоны, а также на действие

витамина А в организме [Adamah-Biassi et al., 2013; Ashton et al., 2015]. Очевидно, что мелатонин и витамин А, как компоненты циркадных часов, являются частями единой системы.

Вместе с важными физиологическими функциями, выполняемыми в организме, витамины А и Е являются низкомолекулярными антиоксидантами, свойствами которых обладает также и мелатонин. Имеются данные, что по сравнению с витамином Е гормон менее эффективно ингибирует окислительную модификацию липопротеинов, однако 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]. В темноте функция образования мелатонина эпифизом и его антиоксидантная активность усиливаются, что может влиять на содержание других антиоксидантов [Montilla et al., 2003; Меньщикова и др., 2006; Анисимов, 2008; Донцов и др., 2017]. Лузиндол значительно

снижает защитный эффект мелатонина, являясь антагонистом его мембранных рецепторов MT₁ и MT₂ с более высоким сродством к подтипу MT₂ [Hunt et al., 2001; Reiter et al., 2007; Pashaliev et al., 2012; López-Armas et al., 2016]. Путем блокирования мембранных рецепторов мелатонина лизиндол может полностью устранить защитное действие гормона при его низкой концентрации, однако при высокой концентрации мелатонина лизиндол только снижает защитный эффект [Reiter, 2000; Rosen et al., 2012]. Различные экспериментальные модели показывают, что при окислительном стрессе некоторые из защитных эффектов мелатонина не опосредованы рецепторами. Исследования с применением лизиндола говорят в основном о том, что он является антагонистом рецепторов мелатонина, но в то же время в некоторых работах показано, что лизиндол может иметь другие свойства. В исследованиях *in vitro* лизиндол ингибировал железо- и липополисахарид-индуцированную перекисидацию липидов в мозге и гомогенате почек крыс, защищал фоторецепторы сетчатки глаза от повреждения светом, демонстрируя этим собственное антиапоптотическое действие. Полученные результаты представляют доказательства защитного эффекта лизиндола от стрессовых раздражителей, вследствие чего высказывается мнение о возможности использования лизиндола как антиоксиданта [Requintina, Oxenkrug, 2007; Rosen et al., 2012]. Результаты нашего исследования показали, что применение лизиндола вызывает изменения уровня витаминов А и Е в органах, которые зависят от режима освещения, вида ткани, возраста животных. Характерно, что лизиндол вызывал достоверные изменения только у крыс DD, содержащихся в темноте, вызывающей усиленный синтез мелатонина. Более значимые изменения содержания обоих витаминов в тканях под воздействием лизиндола наблюдались у старых крыс по сравнению с молодыми, что может быть связано как с продолжительным воздействием, так и с возрастными различиями в чувствительности животных к препарату [Анисимов, 2008].

У млекопитающих тесная связь между циркадными и метаболическими циклами поддерживается влиянием ритмов питания на фазу часов во многих периферических тканях, включая печень, сердце, скелетные мышцы и почки [Turek et al., 2005; Asher, Schibler, 2011]. В отличие от регулируемых светом часов СХЯ периферические часы в тканях, на которые свет прямо не действует, устанавливаются ежедневным питанием, способствуя метаболической регуляции. Метаболизм витаминов А и Е

в организме тесно связан с обменом липидов, на который может значительно влиять нарушение суточных ритмов [Gooley, 2016], так как ряд процессов, регулирующих абсорбцию и транспорт липидов, демонстрируют циркадную ритмичность и регулируются часовыми генами. Содержание витаминов А и Е зависит от вида ткани. Наиболее высокий уровень витаминов обнаруживается в печени, являющейся главным депонирующим органом, и от доставки печеночных липопротеинов зависит содержание витаминов в периферических тканях [Leonard et al., 2002]. Печень работает в строго определенном ритме, и нарушение циркадного ритма может вызывать состояние десинхроноза. Однако данные показывают, что избыточный синтез мелатонина и применение лизиндола не влияли на содержание витаминов в печени крыс, где наблюдалось только возрастное увеличение витамина А, связанное с усилением у стареющих особей абсорбционной способности витамина [Hollander, Dadufalza, 1990; Reiter, 2000]. Работа почек в значительной степени обеспечивается окислением жирных кислот, а потребление кислорода зависит от уменьшения содержания этих кислот, так как он расходуется на образование пероксида в фосфолипидах. Известно, что концентрация витамина Е зависит от интенсивности этих процессов в почках, так как в нормальных условиях он расходуется в реакции с пероксильными радикалами жирных кислот [Schneider, 2005; Меньщикова и др., 2006]. Применение лизиндола привело к достоверному увеличению содержания витаминов А и Е в почках крыс DD в 24 месяца, что может являться результатом продолжительной избыточной нагрузки на орган у старых животных. Длительная световая депривация и подавление усиленной секреции мелатонина лизиндолом привели к отчетливым сдвигам уровня витаминов в почках, которые отражают дисрегуляцию циркадных ритмов. Влияние световых условий играет важную роль в настройке часов различных периферических органов, в том числе печени и почек. На мышах с повреждением СХЯ было выяснено, что животные сохраняли регулярную периодичность в печени и почках, но не в скелетных мышцах и сердце, что свидетельствует о тканеспецифической реакции в ответ на нарушение. Так, сердце является более аэробной тканью, чем печень, и, следовательно, больше подвержено окислительному повреждению [Estornell et al., 2000; Gnocchi et al., 2015].

Наиболее значительные изменения содержания витаминов А и Е обнаружены в сердечной и скелетной мышечных тканях. При дли-

тельном пребывании крыс в темноте и применении лузиндола изменения витамина А в сердечной и скелетной мышцах имели тканеспецифические различия, так как в различных типах мышц циркадная регуляция зависит от состава волокон, метаболизма ткани и уровня ее активности. Обнаружено, что существует циркадная разница в росте мышц в течение дня и ночи – днем рост мышечной ткани примерно вдвое больше, чем ночью. Скелетная мышца является основной метаболической тканью, которая представляет собой важнейший орган хранения необходимых для организма субстратов. Изменения в освещении, смещение фаз приема пищи и отдыха могут значительно влиять на баланс липидов и мышечного белка, с которыми тесно связан метаболизм витамина А [Dyar et al., 2015; Gnocchi et al., 2015; Chang et al., 2016]. Интересно отметить, что лузиндол увеличивал витамин Е в мышцах старых крыс при обоих световых режимах.

Исследования показывают, что старение организма сопряжено с окислительным стрессом, вызываемым различными агентами, и большинство физиологических процессов не могут избежать таких последствий [Hollander, Dadufalza, 1990; Ortega et al., 2002; Анисимов, 2008; Takahashi et al., 2017]. В липидах старение вызывает значительное увеличение содержания гидропероксида и снижение текучести мембраны эритроцитов, что с возрастом приводит к уменьшению поглощения α -токоферола мембраной эритроцитов [Yanagawa et al., 2001]. Изменения уровня α -токоферола, обнаруженные в скелетной мышце старых крыс, могут быть связаны с участием витамина Е в митохондриальных функциях. Витамин Е стабилизирует мембраны митохондрий, которые являются основным физиологическим источником активных форм кислорода, однако у короткоживущих крыс с возрастом в скелетных мышцах обнаруживается дегградация системы митохондриального ретикулула, что отличает их от долгоживущих грызунов [Хольтце и др., 2016]. В процессе старения у животных наблюдается изменение стратегии энергообеспечения работающих мышц и уровня их антиоксидантной защиты, снижение физической выносливости, причем при различном освещении темпы изменений неодинаковы [Виноградова и др., 2007; Ding et al., 2019]. В темноте и в цикле LD разнонаправленные возрастные изменения наблюдались у крыс как в скелетной, так и в сердечной мышцах. В различных типах мышц циркадная регуляция зависит от состава волокон, метаболизма ткани и уровня ее активности, что

определяется различными тканеспецифическими функциями.

Процесс старения кроме многочисленных своих проявлений связан с нарушением циркадных ритмов, вызывающих у грызунов изменение светочувствительности. Исследования показали, что у стареющих мышей в СХЯ наблюдаются значительные изменения как в условиях свет-темнота, так и в условиях постоянной темноты [Hollander, Dadufalza, 1990]. В длительных условиях постоянной темноты у мышей маскируется влияние старения на клеточные часы СХЯ и вследствие этого увеличивается уязвимость его циркадного ансамбля. Это связано с тем, что долговременная световая депривация может приводить к истощению пинеалоцитов и снижению активности эпифиза, в результате чего ритмическая секреция мелатонина становится нарушенной и нечувствительной к различным фотопериодическим состояниям [Bishnupuri, Haldar, 2000; Nakamura et al., 2015]. С возрастом реактивность организма меняется, поэтому резистентность по отношению к одним факторам среды может увеличиваться, а по отношению к другим – снижаться. Возрастное снижение продукции мелатонина на фоне функционального ослабления эпифиза в комплексе с продолжительной световой депривацией приводит к изменению циркадной регуляции, которая важна в периферических тканях для поддержания нормальных клеточных функций. Очевидно, что антиоксидантная система, частью которой являются низкомолекулярные антиоксиданты, участвует в профилактике нарушений метаболизма, которые могут быть связаны с нарушением циркадных ритмов.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали действие постоянной темноты на содержание витаминов А и Е в тканях молодых и старых крыс в условиях угнетения мелатониновых рецепторов лузиндолом. Нарушение светового ритма вызывало изменения уровня витаминов А и Е, выраженность которых зависела от вида ткани, возраста животных и продолжительности воздействия. В тканях крыс, содержащихся в разных световых условиях, обнаружены тканеспецифические изменения содержания витаминов, которые наиболее отчетливо проявлялись у старых животных. Выявленные эффекты постоянной темноты на содержание витаминов А и Е в тканях связаны с функциональной активностью эпифиза и изменением суточного ритма синтеза мелатонина.

Проведенное исследование приближает к выяснению роли и степени участия витаминов А и Е в тканеспецифической циркадной и метаболической регуляции у млекопитающих.

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

Литература

- Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. 434 с.
- Виноградова И. А., Илюха В. А., Федорова А. С., Хижкин Е. А., Унжаков А. Р., Юнаш В. Д. Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влиянием световых режимов и препаратов эпифиза // Успехи геронтол. 2007. № 20. С. 66–73.
- Донцов А. Е., Воспелникова Н. Д., Зак П. П., Островский М. А. Антигликирующее действие мелатонина // ДАН. 2017. № 475. 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.
- Мичурина 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. № 128. С. 65–68.
- Скурихин В. Н., Двинская Л. М. Определение α-токоферола и ретинола в плазме крови сельскохозяйственных животных методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии // С.-х. биология. 1989. № 4. С. 127–129.
- Хольтце С., Эльдаров Ч. М., Вайс В. Б., Вангели И. М., Высоких М. Ю., Бакеева Л. Е., Скулачев В. П., Хильдебрандт Т. В. Изучение возрастных особенностей структурно-функциональных изменений митохондрий скелетных мышц и сердца голого землекопа (*Heterocephalus glaber*) // Биохимия. 2016. № 81. С. 1703–1712.
- 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. No. 62. P. 70–84. doi: 10.1369/0022155413507453
- Asher G., Schibler U. Crosstalk between Components of Circadian and Metabolic Cycles in Mammals // Cell Metab. 2011. No. 13. P. 125–137. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.006
- Ashton A. J., Stoney P. N., McCaffery P. J. Investigating the role of vitamin A in melatonin production in the pineal gland // Proceedings of the Nutrition Society. 2015. Vol. 74 (OCE3). E195. doi: 10.1017/S0029665115002219
- Ashton A., Stoney P. N., Ransom J., McCaffery P. Rhythmic Diurnal Synthesis and Signaling of Retinoic Acid in the Rat Pineal Gland and Its Action to Rapidly Downregulate ERK Phosphorylation // Mol. Neurobiol. 2018. No. 55. P. 8219–8235. doi: 10.1007/s12035-018-0964-5
- Bishnupuri K. S., Haldar C. Impact of photoperiodic exposures during late gestation and lactation periods on the pineal and reproductive physiology of the Indian palm squirrel, *Funambulus pennanti* // J. Reprod. Fertil. 2000. No. 118. P. 295–301. doi: 10.1530/jrf.0.1180295
- Chang S., Yoshihara T., Machida S., Naito H. Circadian rhythm of intracellular protein synthesis signaling in rat cardiac and skeletal muscles // Biochem. Biophys. Rep. 2016. No. 9. P. 153–158. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.12.005
- 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. No. 48. P. 157–169. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00739.x
- Ding K., Zhang L., Zhang T., Yang H., Brinkman R. The effect of melatonin on locomotor behavior and muscle physiology in the sea cucumber *Apostichopus japonicus* // Frontiers in Physiology. 2019. No. 10. Art. 221. doi: 10.3389/fphys.2019.00221
- Dyar K. A., Ciciliot S., Tagliazucchi G. M., Pallafacchina G., Tothova J., Argentini C., Agatea L., Abraham R., Ahdesmäki M., Forcato M., Biccato S., Schiaffino S., Blaauw B. The calcineurin-NFAT pathway controls activity-dependent circadian gene expression in slow skeletal muscle // Mol. Metab. 2015. No. 4. P. 823–833. doi: 10.1016/j.molmet.2015.09.004
- Estornell E., Tormo J. R., Mañin P., Renau-Piqueras J., Timoneda J., Barber T. Effects of vitamin A deficiency on mitochondrial function in rat liver and heart // Br. J. Nutr. 2000. No. 84. P. 927–934.
- Gnocchi D. фы, Pedrelli M., Hurt-Camejo E., Parini P. Lipids around the Clock: Focus on Circadian Rhythms and Lipid Metabolism // Biology. 2015. No. 4. P. 104–132. doi: 10.3390/biology4010104
- Gooley J. J. Circadian regulation of lipid metabolism // Proc. Nutr. Soc. 2016. No. 75. P. 440–450. doi: 10.1017/S0029665116000288
- Hollander D., Dadufalza V. Influence of aging on vitamin A transport into the lymphatic circulation // Exp. Gerontol. 1990. No. 25. P. 61–65.
- 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. No. 280. P. 110–118.
- König J., Besoke F., Stuetz W., Malarski A., Jahreis G., Grune T., Höhn A. Quantification of age-related changes of α-tocopherol in lysosomal membranes in murine tissues and human fibroblasts // BioFactors. 2016. No. 42. P. 307–315. doi: 10.1002/biof.1274
- Lee C. C. Constant darkness is a mammalian biological signal // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2007. No. 72. P. 287–291. doi: 10.1101/sqb.2007.72.051
- Leonard S. W., Terasawa Y., Farese Jr. R. V., Traber M. G. Incorporation of deuterated RRR- or all-rac-α-tocopherol in plasma and tissues of α-tocopherol transfer protein-null mice // Am. J. Clin. Nutr. 2002. No. 75. P. 555–560.

López-Armas G., Flores-Soto M. E., Chaparro-Huerta V., Jave-Suarez L. F., Soto-Rodríguez S., Rusanova I., Acuña-Castroviejo D., González-Perez O., González-Castañeda R. E. Prophylactic role of oral melatonin administration on neurogenesis in adult Balb/C mice during REM sleep deprivation // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. Vol. 2016. Art. ID 2136902. doi: 10.1155/2016/2136902

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. No. 59. P. 263–268.

Nakamura T. J., Nakamura W., Tokuda I. T., Ishikawa T., Kudo T., Colwell C. S., Gene D. Block age-related changes in the circadian system unmasked by constant conditions // *eNeuro.* 2015. No. 2(4)ENEURO.0064-15.2015. doi: 10.1523/ENEURO.0064-15.2015

Ortega R. M., Requejo A. M., López-Sobaler A. M., Andrés P., Navia B., Perea J. M., Robles F. Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status // *J. Nutrition.* 2002. No. 132. P. 2065–2068. doi: 10.1093/jn/132.7.2065

Pashalieva I., Stancheva E., Decheva L., Nyagolov Y., Negrev N. Experimental data about melatonin effects on platelet count and functional activity // *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 2012. No. 65. P. 855–860.

Pieri C., Moroni F., Marra M., Marcheselli F., Recchioni R. Melatonin is an efficient antioxidant // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1995. No. 20. P. 150–165.

Reiter R. J. Melatonin: lowering the high price of free radicals // *News Physiol. Sci.* 2000. Vol. 15, no. 5. P. 246–250. doi: 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.246

Reiter R. J., Tan D. X., Gitto E., Sainz R. M., Mayo J. C., Leon J., Manchester L. C., Vijayalaxmi, Kilic E., Kilic Ü. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage // *Pol. J. Pharmacol.* 2004. No. 56. P. 159–170.

Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C., Terzon P. M., Flores L. J., Koppisepe S. Medical implication of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions // *Adv. Med. Sci.* 2007. No. 52. P. 11–28.

Requintina P. J., Oxenkrug G. F. Effect of luzindole and other melatonin receptor antagonists on iron- and lipopoly-saccharide-induced lipid peroxidation in vitro // *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007. No. 1122. P. 289–294.

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. No. 283. P. 1314–1320. doi: 10.1152/ajpregu.00362.2002

Rosen R. B., Dan-Ning H., 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. No. 18. P. 1640–1648.

Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E // *Mol. Nutr. Food Res.* 2005. No. 49. P. 7–30. doi: 10.1002/mnfr.200400049

Sosniyenko S., Parkanová D., Illnerová H., Sládek M., Sumová A. Different mechanisms of adjustment to a change of the photoperiod in the suprachiasmatic and liver circadian clocks // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. No. 298. P. 959–971. doi: 10.1152/ajpregu.00561.2009

Sugawara T., Sieving P. A., Iuvone P. M., Bush R. A. The melatonin antagonist luzindole protects retinal photoreceptors from light damage in the rat // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998. No. 39. P. 2458–2465.

Takahashi K., Takisawa S., Shimokado K., Kono N., Arai H., Ishigami A. Age-related changes of vitamin E: α -tocopherol levels in plasma and various tissues of mice and hepatic α -tocopherol transfer protein // *Eur. J. Nutr.* 2017. No. 56. P. 1317–1327. doi: 10.1007/s00394-016-1182-4

Turek F. W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D. R., Eckel R. H., Takahashi J. S., Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian *Clock* mutant mice // *Science.* 2005. No. 308. P. 1043–1045. doi: 10.1126/SCIENCE.1108750

Van der Loo B., Labugger R., Aebischer C. P., Skepper J. N., Bachschmid M., Spitzer V., Kilo J., Altwegg L., Ullrich V., Lüscher T. F. Cardiovascular aging is associated with vitamin E increase // *Circulation.* 2002. No. 105. P. 1635–1638. doi: 10.1161/01.CIR.0000014986.29834.71

Yanagawa K., Takeda H., Egashira T., Matsu-miya T., Shibuya T., Takasaki M. Changes in antioxidative mechanisms in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Investigation of the redox dynamics of alpha-tocopherol in erythrocyte membranes // *Gerontology.* 2001. No. 47. P. 150–157. doi: 10.1159/000052789

Yuksel S. Altered adrenomedullin levels of the rats exposed to constant darkness and light stress // *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 2008. No. 91. P. 20–23. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2008.01.007

Поступила в редакцию 16.07.2021

References

Anisimov V. N. Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy starenia [Molecular and physiological mechanisms of aging]. St. Petersburg: Nauka, 2008. 434 p.

Dontsov A. E., Vospelnikova N. D., Zak P. P., Ostrovskiy M. A. Antiglikiruyushchee deistvie melatonina [Antiglycating effect of melatonin]. *DAN [Rep. Acad. Sci.]*. 2017. No. 475. P. 588–591.

Holtse S., Eldarov Ch. M., Vays V. B., Vangeli I. M., Vysokih M. Yu., Bakeeva L. E., Skulachev V. P., Hildebrandt T. V. Izuchenie vozrastnykh osobennostei struk-

turno-funktsional'nykh izmenenii mitokhondrii skeletnykh myshts i serdtsa gologo zemlekopa (*Heterocephalus glaber*) [Study of age-related features of structural and functional changes in the mitochondria of skeletal muscles and the heart of a naked mole rat (*Heterocephalus glaber*)]. *Bio-khimiya [Biochemistry]*. 2016. No. 81. P. 1703–1712.

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., Vaku-
lin G. M., Verbitskaya L. V., Trufakin V. A. Izmeneniya
pecheni i nekotorykh organov immunnoi sistemy zhi-
votnykh v usloviyakh kruglosutochnogo osveshcheniya
[Changes in the liver and some organs of the immune sys-
tem of animals in the conditions of round-the-clock light-
ing]. *Morfologiya* [Morphology]. 2005. No. 128. P. 65–68.
- Skurikhin V. N., Dvinskaya L. M. Opre-
delenie α -tokoferola i retinola v plazme krovi
sel'skokhozyaistvennykh zivotnykh metodom mikro-
kolonochnoi vysokoeffektivnoi zhidkostnoi khromato-
grafii [Determination of α -tocopherol and retinol in the
blood plasma of farm animals by microcolumn high-per-
formance liquid chromatography]. *S.-kh. biologiya* [Agr.
biology]. 1989. No. 4. P. 127–129.
- Vinogradova I. A., Ilyukha V. A., Fedorova A. S., Hi-
zhkin E. A., Unzhakov A. R., Yunash V. D. Vozrastnye
izmeneniya fizicheskoi rabotosposobnosti i nekotorykh
biokhimeskikh pokazatelei myshts krysa pod vliyaniem
svetovyykh rezhimov i preparatov epifiza [Age-related
changes in physical performance and some biochemical
parameters of rat muscles under the influence of light
modes and epiphysis preparations]. *Uspekhi gerontol.*
[Adv. in Gerontol.]. 2007. No. 20. P. 66–73.
- Adamah-Biassi E. B., Zhang Y., Jung H., Vissapraga-
da S., Miller R. J., Dubocovich M. L. Distribution of
MT1 melatonin receptor promoter-driven RFP expres-
sion in the brains of BAC C3H/HeN transgenic mice.
J. Histochem. Cytochem. 2013. No. 62. P. 70–84. doi:
10.1369/0022155413507453
- Asher G., Schibler U. Crosstalk between Components
of Circadian and Metabolic Cycles in Mammals. *Cell Metab.*
2011. No. 13. P. 125–137. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.006
- Ashton A. J., Stoney P. N., McCaffery P. J. Investigat-
ing the role of vitamin A in melatonin production in the pi-
neal gland. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2015.
Vol. 74 (OCE3). E195. doi: 10.1017/S0029665115002219
- Ashton A., Stoney P. N., Ransom J., McCaffery P. Rhyth-
mic Diurnal Synthesis and Signaling of Retinoic Acid in
the Rat Pineal Gland and Its Action to Rapidly Downregu-
late ERK Phosphorylation. *Mol. Neurobiol.* 2018. No. 55.
P. 8219–8235. doi: 10.1007/s12035-018-0964-5
- Bishnupuri K. S., Haldar C. Impact of photoperiodic
exposures during late gestation and lactation periods
on the pineal and reproductive physiology of the Indian
palm squirrel, *Funambulus pennant.* *J. Reprod. Fertil.*
2000. No. 118. P. 295–301. doi: 10.1530/jrf.0.1180295
- Chang S., Yoshihara T., Machida S., Naito H. Circadian
rhythm of intracellular protein synthesis signaling in rat car-
diac and skeletal muscles. *Biochem. Biophys. Rep.* 2016.
No. 9. P. 153–158. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.12.005
- Das A., McDowell M., Pava M. J., Smith J. A., Rei-
ter 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, glu-
tamate excitotoxicity, or TNF- α toxicity involves mem-
brane melatonin receptors. *J. Pineal Res.* 2010. No. 48.
P. 157–169. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00739.x
- Ding K., Zhang L., Zhang T., Yang H., Brink-
man R. The effect of melatonin on locomotor behavior
and muscle physiology in the sea cucumber *Aposticho-
pus japonicas.* *Frontiers in Physiology.* 2019. No. 10.
Art. 221. doi: 10.3389/fphys.2019.00221
- Dyar K. A., Ciciliot S., Tagliazucchi G. M., Pallafac-
china G., Tothova J., Argentini C., Agatea L., Abra-
ham R., Ahdesmäki M., Forcato M., Biciato S., Schiaffi-
no S., Blaauw B. The calcineurin-NFAT pathway controls
activity-dependent circadian gene expression in slow
skeletal muscle. *Mol. Metab.* 2015. No. 4. P. 823–833.
doi: 10.1016/j.molmet.2015.09.004
- Estornell E., Tormo J. R., Mañin P., Renau-Piqueras J.,
Timoneda J., Barber T. Effects of vitamin A deficien-
cy on mitochondrial function in rat liver and heart.
Br. J. Nutr. 2000. No. 84. P. 927–934.
- Gnocchi D., Pedrelli M., Hurt-Camejo E., Pa-
rini P. Lipids around the Clock: Focus on Circadian
Rhythms and Lipid Metabolism. *Biology.* 2015. No. 4.
P. 104–132. doi: 10.3390/biology4010104
- Gooley J. J. Circadian regulation of lipid metabolism.
Proc. Nutr. Soc. 2016. No. 75. P. 440–450. doi: 10.1017/
S0029665116000288
- Hollander D., Dadufalza V. Influence of aging on vi-
tamin A transport into the lymphatic circulation. *Exp.*
Gerontol. 1990. No. 25. P. 61–65.
- Hunt A. E., Al-Ghoul W. M., Gillette M. U., Duboco-
vich M. L. Activation of MT 2 melatonin receptors in rat
suprachiasmatic nucleus phase advances the circa-
dian clock. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001. No. 280.
P. 110–118.
- König J., Besoke F., Stuetz W., Malarski A., Jah-
reis G., Grune T., Höhn A. Quantification of age-related
changes of α -tocopherol in lysosomal membranes in
murine tissues and human fibroblasts. *BioFactors.* 2016.
No. 42. P. 307–315. doi: 10.1002/biof.1274
- Lee C. C. Constant darkness is a mammalian biolog-
ical signal. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2007.
No. 72. P. 287–291. doi: 10.1101/sqb.2007.72.051.
- Leonard S. W., Terasawa Y., Farese Jr. R. V., Tra-
ber M. G. Incorporation of deuterated RRR- or all-rac-
 α -tocopherol in plasma and tissues of α -tocopherol
transfer protein-null mice. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002.
No. 75. P. 555–560.
- López-Armas G., Flores-Soto M. E., Chaparro-
Huerta V., Jave-Suarez L. F., Soto-Rodríguez S., Ru-
sanova I., Acuña-Castroviejo D., González-Perez O.,
González-Castañeda R. E. Prophylactic role of oral
melatonin administration on neurogenesis in adult
Balb/C mice during REM sleep deprivation. *Oxid.*
Med. Cell. Longev. 2016. Vol. 2016. Art. ID 2136902.
doi: 10.1155/2016/2136902
- Montilla P., Feijóo M., Muñoz M. C., Muñoz-Casta-
ñeda J. R., Bujalance I., Túnez I. Effect of melatonin
on the oxidative stress in N1E-115 cells is not medi-
ated by mt $_1$ receptors. *J. Physiol. Biochem.* 2003. No. 59.
P. 263–268.
- Nakamura T. J., Nakamura W., Tokuda I. T., Ishi-
kawa T., Kudo T., Colwell C. S., Gene D. Block age-
related changes in the circadian system unmasked
by constant conditions. *eNeuro.* 2015. Vol. 2(4)
ENEURO.0064-15.2015. doi: 10.1523/ENEURO.0064-
15.2015
- Ortega R. M., Requejo A. M., López-Sobaler A. M.,
Andrés P., Navia B., Perea J. M., Robles F. Cognitive
function in elderly people is influenced by vitamin E
status. *J. Nutrition.* 2002. No. 132. P. 2065–2068.
doi: 10.1093/jn/132.7.2065

Pashalieva I., Stancheva E., Decheva L., Nyagolov Y., Negrev N. Experimental data about melatonin effects on platelet count and functional activity. *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 2012. No. 65. P. 855–860.

Pieri C., Moroni F., Marra M., Marcheselli F., Recchioni R. Melatonin is an efficient antioxidant. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1995. No. 20. P. 150–165.

Reiter R. J. Melatonin: lowering the high price of free radicals. *News Physiol. Sci.* 2000. Vol. 15, no. 5. P. 246–250. doi: 10.1152/physiologyonline.2000.15.5.246

Reiter R. J., Tan D. X., Gitto E., Sainz R. M., Mayo J. C., Leon J., Manchester L. C., Vijayalaxmi, Kilic E., Kilic Ü. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol.* 2004. No. 56. P. 159–170.

Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C., Teron P. M., Flores L. J., Koppisevi S. Medical implication of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv. Med. Sci.* 2007. No. 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. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007. No. 1122. P. 289–294.

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. No. 283. P. 1314–1320. doi: 10.1152/ajpregu.00362.2002

Rosen R. B., Dan-Ning H., 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. No. 18. P. 1640–1648.

Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005. No. 49. P. 7–30. doi: 10.1002/mnfr.200400049

Sosniyenko S., Parkanová D., Illnerová H., Sládek M., Sumová A. Different mechanisms of adjust-

ment to a change of the photoperiod in the suprachiasmatic and liver circadian clocks. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. No. 298. P. 959–971. doi: 10.1152/ajpregu.00561.2009

Sugawara T., Sieving P. A., Iuvone P. M., Bush R. A. The melatonin antagonist luzindole protects retinal photoreceptors from light damage in the rat. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998. No. 39. P. 2458–2465.

Takahashi K., Takisawa S., Shimokado K., Kono N., Arai H., Ishigami A. Age-related changes of vitamin E: α -tocopherol levels in plasma and various tissues of mice and hepatic α -tocopherol transfer protein. *Eur. J. Nutr.* 2017. No. 56. P. 1317–1327. doi: 10.1007/s00394-016-1182-4

Turek F. W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D. R., Eckel R. H., Takahashi J. S., Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science.* 2005. No. 308. P. 1043–1045. doi: 10.1126/SCIENCE.1108750

Van der Loo B., Labugger R., Aebischer C. P., Skepper J. N., Bachschmid M., Spitzer V., Kilo J., Altwegg L., Ullrich V., Lüscher T. F. Cardiovascular aging is associated with vitamin E increase. *Circulation.* 2002. No. 105. P. 1635–1638. doi: 10.1161/01.CIR.0000014986.29834.71

Yanagawa K., Takeda H., Egashira T., Matsumiya T., Shibuya T., Takasaki M. Changes in antioxidative mechanisms in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Investigation of the redox dynamics of alpha-tocopherol in erythrocyte membranes. *Gerontology.* 2001. No. 47. P. 150–157. doi: 10.1159/000052789

Yuksel S. Altered adrenomedullin levels of the rats exposed to constant darkness and light stress. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 2008. No. 91. P. 20–23. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2008.01.007

Received July 16, 2021

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: ilynatn59@mail.ru

Баишникова Ирина Валерьевна

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: iravbai@mail.ru

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

CONTRIBUTORS:

Ilyina, Tatyana

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ilynatn59@mail.ru

Baishnikova, Irina

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

Hizhkin, Evgeniy

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