

УДК 599.323.4:577.175:159.929

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ И ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ И ЛУЗИНДОЛА

Е. А. Хижкин<sup>1,2</sup>, А. В. Гулявина<sup>2</sup>, В. А. Илюха<sup>1</sup>,  
И. А. Виноградова<sup>2</sup>, А. В. Морозов<sup>1</sup>, Е. С. Брулер<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет, Россия

Изучено влияние длительного содержания крыс в условиях специфического экстремального светового режима (световая депривация) и антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола на возрастную динамику поведенческих реакций и психоэмоциональных проявлений. Уровень эмоционального и тревожно-фобического состояния животных оценивали в установке «Открытое поле» в сочетании с тестом «Темная камера с отверстиями». Установлено, что в процессе старения у крыс, содержащихся в стандартных световых условиях (LD), на фоне повышения тревожно-фобических реакций двигательная активность снижалась. Влияние длительного пребывания в условиях световой депривации на психоэмоциональное состояние и двигательную активность крыс различалось в зависимости от того, в какой период онтогенеза животные помещались в специфические условия. Возрастные изменения поведения характеризовались повышением уровня тревожности у стареющих и старых крыс, причем у животных, содержащихся в темноте с момента рождения (LD/DD), в большей степени, чем у крыс, находившихся в таких условиях с периода внутриутробного развития (DD/DD). Применение антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола в условиях темноты приводило к возрастному усилению тревожно-фобического состояния на открытом пространстве (в тесте «Открытое поле»), однако оказывало нормализующий эффект на психоэмоциональное состояние крыс в установке «Темная камера с отверстиями», имитирующей естественное убежище животных. Сделан вывод о том, что мелатонинэргическая система, включающая эпифиз, мелатонин и его рецепторы, принимает непосредственное участие в регуляции поведения и психоэмоционального состояния крыс в специфических условиях освещения, которые зачастую являются экстремальными и могут наносить значительный вред здоровью организма.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** световая депривация; лузиндол; открытое поле; поведение; онтогенез; крысы.

**E. A. Khizhkin, A. V. Gulyavina, V. A. Ilyukha, I. A. Vinogradova, A. V. Morozov, E. S. Bruler. AGE-RELATED CHANGES IN THE BEHAVIOR AND PHOBIC ANXIETY REACTIONS IN RATS UNDER EXPOSURE TO LIGHT DEPRIVATION AND LUZINDOLE**

The effect of both long-term stay of rats under the specific extreme conditions of light deprivation, and the administration of a melatonin receptor antagonist luzindole on the age-related pattern of behavioral reactions and psycho-emotional manifestations was stud-

ied. The level of the emotional and phobic anxiety state of the animals was assessed in an "Open field" installation in combination with the test "Dark chamber with holes". We found that in the process of aging, rats kept in standard light conditions (LD) demonstrated a decline in motor activity along with an increase in phobic anxiety reactions. The effect of a prolonged exposure to light deprivation on the psycho-emotional state and motor activity of rats varied depending on the ontogenetic period during which the animals were placed in these specific conditions. At an advanced age, the anxiety level increased in rats kept in the dark since birth (LD/DD) to a greater degree than in the animals exposed to such conditions since prenatal development (DD/DD). The administration of a melatonin receptor antagonist luzindole to animals kept in constant darkness led to an age-related increase in phobic anxiety in the open space (as shown in the "Open Field" test), but had a normalizing effect on the psycho-emotional state of the rats in the "Dark chamber with holes" installation, imitating the animals' natural shelter. It is concluded that the melatonergic system, including the pineal gland, melatonin and its receptors, is directly involved in the regulation of the behavior and psycho-emotional state of rats under specific lighting conditions, which are often extreme and harmful for their health.

**Key words:** light deprivation; luzindole; open field; behavior; ontogeny; rat.

## **Введение**

Организм непрерывно подвергается воздействию различных внешних раздражителей, на изменение которых он отвечает определенными приспособительными реакциями. Одним из важнейших факторов, влияющих на жизнедеятельность организма – его физиологическое состояние и поведенческие процессы, является световой режим и его суточные и сезонные вариации. Регуляция функционирования организма при смене световых условий осуществляется циркадианной системой, в которой важная роль отводится нейроэндокринному органу – эпифизу и его гормону – мелатонину.

Мелатонин кодирует информацию о суточных ритмах освещения у млекопитающих, однако этим функции гормона в организме не ограничиваются. Было показано, что мелатонин вовлечен в регуляцию психоэмоциональных и психопатологических состояний у животных и людей. Наиболее распространенными психоэмоциональными расстройствами являются депрессивное, биполярное и сезонное аффективные расстройства. Поскольку они наблюдаются с определенной периодичностью, нарушения циркадных ритмов часто считаются одним из основных факторов рецидивов [Srinivasan et al., 2006]. Кроме этого изменения в секреции мелатонина были обнаружены при депрессии, болезни Альцгеймера и Паркинсона [Srinivasan et al., 2006], шизофрении [Sandyk et al., 1990] и других психиатрических заболеваниях [Pacchierotti et al., 2001]. Психоэмоциональные нарушения у животных характеризуются изменением прежде всего тревожно-фобических реакций. В лабораторных исследованиях было показано, что воздействие света в ночное вре-

мя снижало тревожноподобное поведение. Так, у грызунов отмечалось увеличение времени, проведенного в светлой камере, по сравнению с темной, в установке «Темно-светлая камера» и увеличение количества вертикальных стоек в установке «Открытое поле» [Russart, Nelson, 2018]. Несмотря на то что мелатонин играет важную роль в функционировании мозга, физиология его воздействия на этот орган до конца не понята. Существует мнение, что регуляция психоэмоционального состояния организма осуществляется посредством влияния мелатонина через мелатониновые рецепторы на гиппокамп, серотонинэргическую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы [López-Figueroa et al., 2004; Savaskan et al., 2002, 2005].

У млекопитающих хронические циркадные нарушения имеют разнообразные негативные последствия для физического и психического здоровья [Karatsoreos et al., 2011; Karatsoreos, 2012]. В связи с тем, что развивающийся организм по сравнению со взрослым более чувствителен к изменениям окружающей среды [Connors et al., 2008; Leith, Carpenter, 2012; Bolton, Vilbo, 2014; Bronson, Bale, 2016], можно предположить, что развитие десинхроноза в период эмбриогенеза и на ранних стадиях постнатального онтогенеза должно оказать негативное влияние на нормальное развитие, а его последствия будут сохраняться во взрослой жизни. Кроме этого, поскольку разные системы развиваются гетерохронно, вероятно, что и время начала десинхроноза будет дифференциально влиять на различные физиологические и поведенческие реакции.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования являлось изучение воз-

растных изменений поведения и психоэмоционального статуса крыс при длительном влиянии световой депривации и антагониста мелатониновых рецепторов, воздействие которых началось на разных этапах онтогенеза.

## Материалы и методы

Исследования выполнены на приборно-аналитической базе Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

### *Экспериментальные животные и схема эксперимента*

В исследовании крыс Вистар обоего пола, полученных из питомника лабораторных животных «Пушино» (научно-производственное подразделение филиала Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова), содержали в стандартных условиях вивария Петрозаводского государственного университета при температуре воздуха  $20 \pm 2$  °С. Животные получали гранулированный корм для грызунов и отстоянную водопроводную воду без ограничения.

Самок в период беременности поместили в стандартное освещение (12 часов свет/12 часов темнота) или в постоянную темноту (рис. 1). После рождения потомства самок вместе с приплодом из первой группы разделили на три подгруппы: первую оставили в тех же условиях (LD) – это были контрольные крысы, вторая в этих же световых условиях получала водный раствор лузиндола (LD+луз), а третья была перемещена в постоянную темноту (LD/DD). Самки вместе с потомством из второй группы были разделены на две подгруппы: первую оставили в том же световом режиме (DD/DD), а вторая получала водный раствор лузин-

дола (DD/DD+луз). Каждая подгруппа состояла из восьми животных. Общее количество крыс, участвовавших в эксперименте, составляло 40 штук.

Для приготовления раствора лузиндола (Bachem AG, Швейцария) 10 мг вещества растворяли в небольшом количестве 95% этанола и далее разбавляли до 1 л дистиллированной водой (конечная концентрация этанола  $< 0,1$  %). Доза лузиндола составляла 0,22 мг/кг массы тела крысы. Контрольные крысы получали отстоянную водопроводную воду, содержащую 0,0001 % этанола. Готовый раствор лузиндола давали крысам с питьевой водой в ночное время четыре раза в неделю, начиная с пятимесячного возраста и до момента гибели животных.

Возрастную динамику поведенческих реакций, психоэмоциональных проявлений, уровень эмоционального и тревожно-фобического состояния крыс оценивали в установке «Открытое поле» в сочетании с тестом «Темная камера с отверстиями». Все выполняемые животными действия регистрировались при помощи визуального наблюдения. Тестирование проводилось ежемесячно – в группах LD, LD+луз, LD/DD и DD/DD с 14 месяцев, а в группе DD/DD+луз – с 12-месячного возраста.

### *Тестирование крыс в установке «Открытое поле»*

Установка «Открытое поле» входит в перечень установок для выполнения психофармакологических тестов согласно приказу Минздрава России № 281 от 30.04.2013. Тест «Открытое поле» рекомендуется руководством по доклиническому изучению новых фармакологических препаратов для оценки поведения крыс и мышей и включен в список исследований по изучению нейрорепрессантной, антидепрессантной

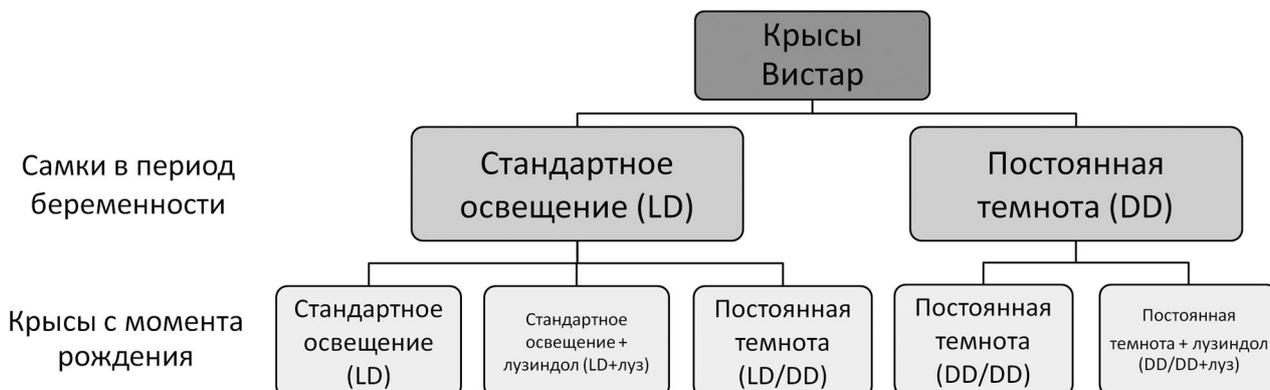


Рис. 1. Схема эксперимента

Fig. 1. Experiment design

и анксиолитической активности фармакологических веществ.

Регистрируемые показатели (формы поведения): горизонтальная двигательная активность (ГДА), вертикальная двигательная активность (ВДА), груминг, фризинг, обследование отверстий, количество дефекации и болюсов, количество уринаций.

Исучаемые показатели фиксировались в течение 1 и 3 минут нахождения животных в установке. После тестирования каждого животного арену протирали влажной губкой.

#### *Тестирование крыс в установке «Темная камера с отверстиями»*

Тест «Темная камера с отверстиями» используется как тест-предиктор индивидуального уровня эмоциональной реактивности и может служить источником дополнительной информации относительно анксиогенных/анксиолитических свойств исследуемых соединений.

Установка «Темная камера с отверстиями» имитирует укрытие с выходом в окружающее пространство, характерное для местообитаний грызунов. На время эксперимента камеру помещали в установку «Открытое поле» (для предотвращения убегания животного после выхода через боковое отверстие и одновременно для создания стабильной окружающей обстановки).

За четырехминутный период наблюдения регистрировали: латентный период первого заглядывания в верхнее (t 1 верх) и боковое (t 1 бок) отверстия, а также общее количество таких реакций (N верх и N бок соответственно). Кроме того, учитывали латентный период первого «полувыхода» (t 1 полувыход) и выхода (t 1 выход) животного, общее количество «полувыходов» (N полувыход) и полных выходов (N выход) / заходов (N вход) через боковое отверстие за тестовый период.

#### *Статистическая обработка результатов*

Полученные цифровые материалы обрабатывали с использованием пакетов статистических программ MS Excel и Statgraphics 2,0 общепринятыми методами вариационной статистики и представляли в виде  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ . Достоверность различий между экспериментальными группами и крысами разных возрастов определяли непараметрическим критерием Вилкоксона – Манна – Уитни. Оценку влияния факторов на изучаемые показатели проводили с использованием многофакторного дисперсионного анализа.

Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (2010/63/EU), «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных», «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», в соответствии с «Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» [Этическая..., 2005].

#### **Результаты**

В тесте «Открытое поле» были получены результаты, отражающие влияние световых режимов и лузиндола на возрастную динамику поведенческих реакций (горизонтальная и вертикальная двигательная активность, обследование отверстий) и психоэмоциональных проявлений (фризинг, груминг, уровень уринаций и дефекаций) крыс. Проведение дисперсионного анализа показало, что среди факторов, способных оказать влияние на поведение животных (возраст, световой режим и препарат), в нашем эксперименте наибольшее влияние оказывал фактор «возраст» (рис. 2). В процессе старения значительно изменялись следующие показатели: ГДА за три минуты теста, ВДА, реакция фризинга и обследование крысами отверстий в полу арены. Максимальное влияние возраста отмечено для вертикальной двигательной активности крыс в первую минуту тестирования – 54,1 % ( $F = 38,5$ ;  $p = 0,0000$ ). Влияние фактора «свет» наблюдалось для вертикальной двигательной активности за одну минуту тестирования и реакции фризинга, а фактора «препарат» – для горизонтальной двигательной активности за одну минуту тестирования, уровня дефекаций в течение трех минут теста и количества болюсов. В связи с этим можно утверждать, что световые режимы в большей степени оказывают воздействие на поведенческие реакции, а применение антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола – на психоэмоциональные проявления.

Как горизонтальная, так и вертикальная двигательная активность отражают уровень исследовательского поведения. Нами было установлено, что с возрастом во всех световых режимах происходит снижение исследовательской активности как за одну, так и за три минуты тестирования (рис. 3, А). У стареющих и старых крыс

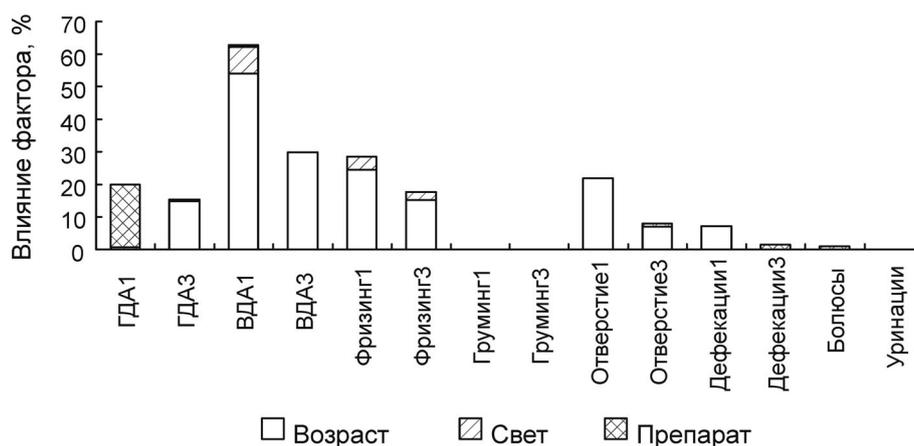


Рис. 2. Влияние изучаемых факторов на показатели поведения и психоэмоционального статуса крыс в тесте «Открытое поле» (по данным многофакторного дисперсионного анализа):

ГДА – горизонтальная двигательная активность; ВДА – вертикальная двигательная активность; фризинг – количество реакций замирания животного; груминг – число умываний; отверстие – количество обследованных отверстий в полу арены; дефекации – количество актов дефекации; болюсы – количество болюсов за все время теста; уринации – количество уринаций; цифры 1 и 3 – количество поведенческих актов за первую и за три минуты теста соответственно.

Fig. 2. The influence of factors on the behavior and psychoemotional status in rats in the Open field test (according to multifactor analysis of variance):

HLA (ГДА) – horizontal locomotor activity; VLA (ВДА) – vertical locomotor activity; freezing – the number animal crouching; grooming – the number of cleanings; hole – the number of holes surveyed in the arena floor; defecation – the number of acts of defecation; boluses – the number of boluses during testing; urinations – the number of urinations; symbols 1 and 3 – the number of behavioral acts for the first and three minutes of testing, respectively

(19–27 месяцев), матери которых содержались в постоянной темноте в период беременности (DD/DD), активность за три минуты теста была несколько выше по сравнению с контрольными животными и соответствовала активности молодых 14-месячных крыс в группе LD.

Реакция фризинга отражает уровень тревожности животных. В литературе экзогенный мелатонин, а также манипуляции, приводящие к возрастанию его уровня в организме, рассматриваются как седативное средство [Taria-Osorioa et al., 2013]. Однако в наших исследованиях было показано, что молодые крысы, содержащиеся в темноте, независимо от того, в какой период онтогенеза их поместили в этот световой режим, имели гораздо более высокий уровень тревожности, чем контрольные животные (рис. 3, Б). Вероятно, такая реакция крыс на отсутствие освещения связана не с влиянием мелатонина как гормона, оказывающего успокаивающий эффект, а с изменением периодичности его синтеза, что, безусловно, является стрессорным фактором. Аналогичная картина наблюдается и в количестве актов дефекации (рис. 4). Уровень тревожности крыс, оцененный по этому показателю, был самым высоким в группе LD/DD.

Эффекты лизиндола обусловлены антагонистическим действием на мелатониновые рецепторы. В связи с этим его применение в норме должно негативно сказываться на психоэмоциональном состоянии крыс. В нашем эксперименте у крыс, получавших в ночное время лизиндол как в стандартных световых условиях, так и при световой депривации, было отмечено повышение уровня тревожности – увеличение количества реакций фризинга (рис. 3, Б). При этом, если в группе LD+луз чаще «замирали» старые крысы (19–24 месяцев), то в группе DD/DD+луз – молодые половозрелые и стареющие животные (14–18 месяцев).

Тестирование животных в установке «Темная камера с отверстиями» позволяет экспериментально провести оценку на предпочтение животными темноты или света, а также уровень их эмоциональной реактивности. Многофакторный дисперсионный анализ полученного цифрового материала показал, что, как и в случае с тестом «Открытое поле», фактор «возраст» оказывал значительное влияние на изучаемые показатели. Максимальные изменения в процессе старения крыс были отмечены для общего числа заглядываний в верхние отвер-

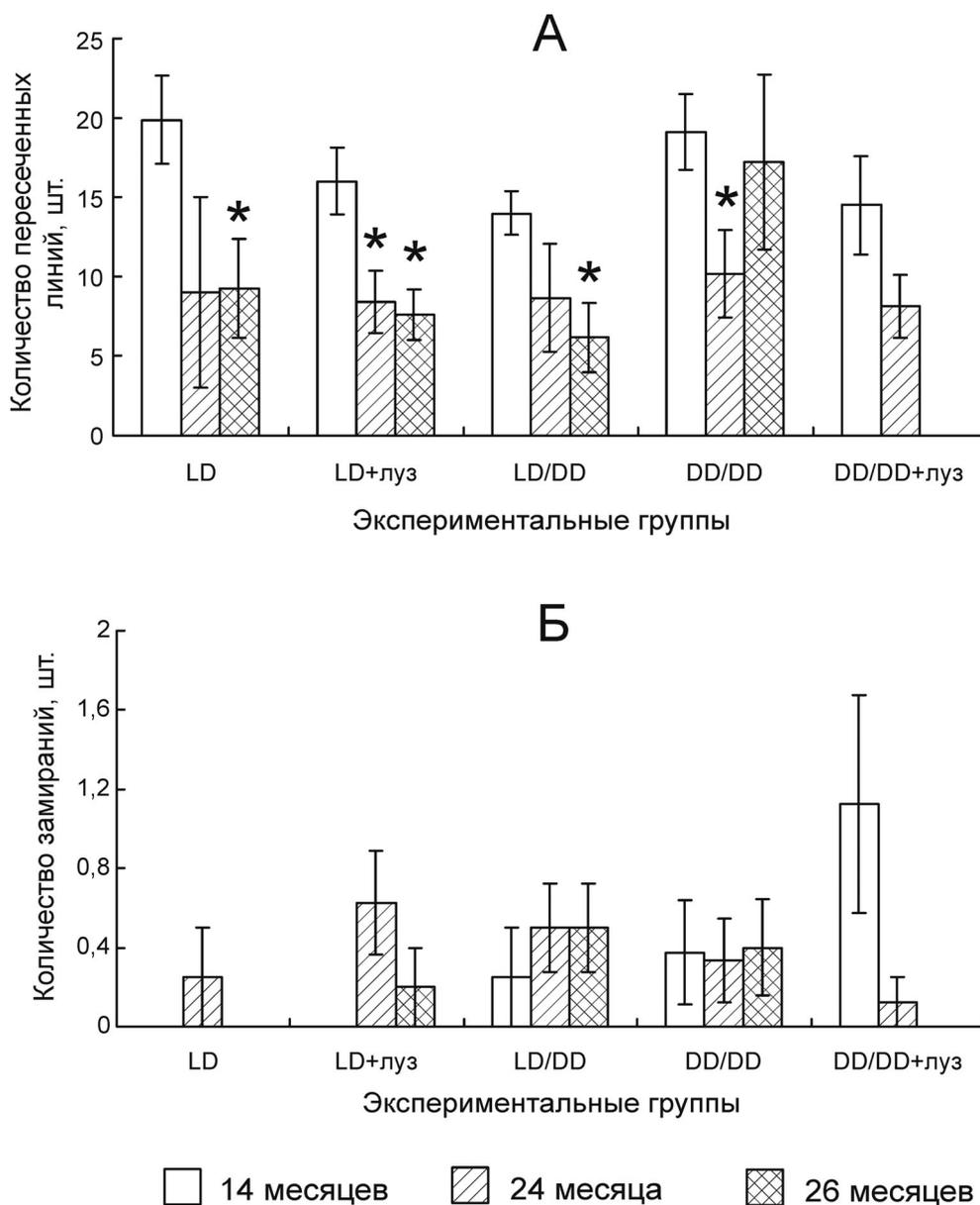


Рис. 3. Влияние световых режимов и лузидола на горизонтальную двигательную активность (А) и реакцию фризинга (Б) молодых (14 месяцев) и старых (24 и 26 месяцев) крыс.

Здесь и на рис. 4 и 6: LD – группа крыс, содержащихся при стандартном освещении (контрольная группа); LD+луз – группа крыс, содержащихся при стандартном освещении и получавших лузидол; LD/DD – группа крыс, пересаженных с момента рождения из стандартного освещения в постоянную темноту; DD/DD – группа крыс, оставленных после рождения в постоянной темноте; DD/DD+луз – группа крыс, оставленных после рождения в постоянной темноте и получавших лузидол; \* – различия достоверны по сравнению с молодыми животными ( $p < 0,05$ )

Fig. 3. The influence of the light regimes and luzindole on horizontal locomotor activity (A) and freezing reaction (B) of young and old rats.

Here and in Fig. 4, 6: LD – a group of rats that were kept under standard lighting (control group); LD+luz – a group of rats kept under standard lighting and treated with luzindole; LD/DD – a group of rats displaced since birth from standard lighting to constant darkness; DD/DD – a group of rats left after birth in constant darkness; DD/DD+luz – a group of rats left after birth in constant darkness and treated with luzindole; \* – the differences are significant compared with young animals ( $p < 0.05$ )

ствия (N верх). Дисперсия данного показателя на 51,91 % ( $F = 35,73$ ;  $p = 0,0000$ ) определяется фактором «возраст». В меньшей степени воз-

раст оказывал влияние на другие показатели (рис. 5). Что касается других факторов, то их эффекты были незначительны.

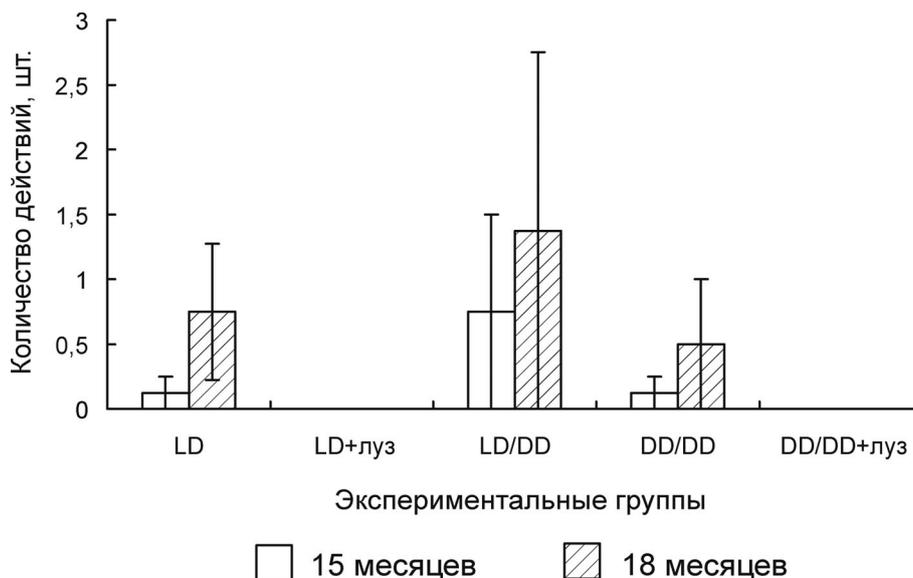


Рис. 4. Влияние световых режимов и лизиндола на количество актов дефекации у молодых и стареющих крыс

Fig. 4. Effect of light regimes and luzindole on the number of defecation acts in young and aging rats

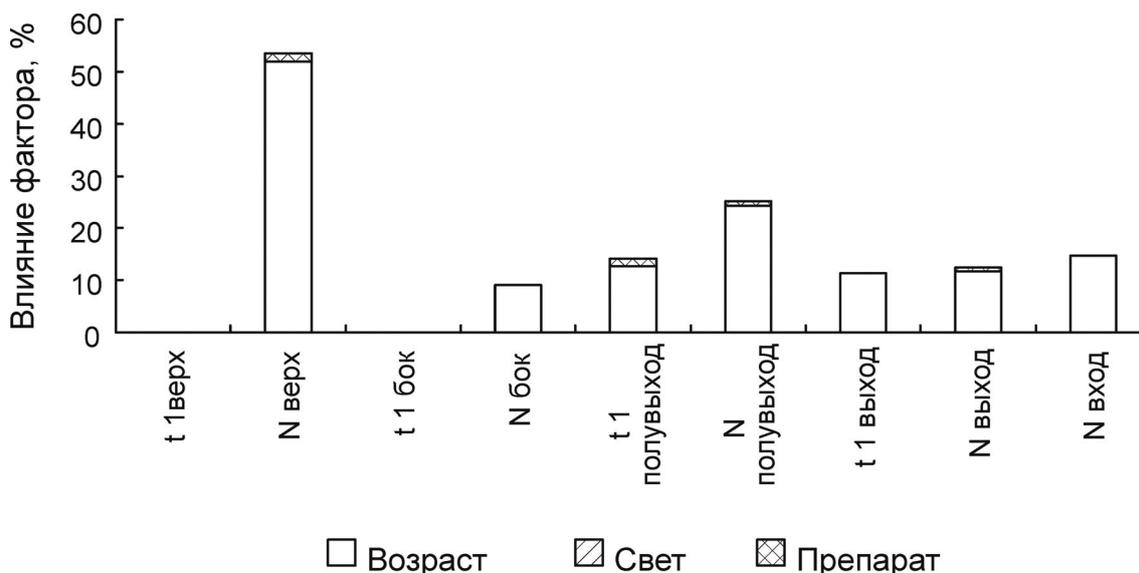


Рис. 5. Влияние изучаемых факторов на показатели поведения и психоэмоционального статуса крыс в тесте «Темная камера с отверстиями» (по данным многофакторного дисперсионного анализа).

Условные обозначения – см. раздел «Материалы и методы»

Fig. 5. The influence of the studied factors on the indicators of behavior and psychoemotional status in rats in the "Dark chamber with holes" test (according to multifactor analysis of variance).

Legend: see the chapter *Materials and methods*

Одним из показателей уровня тревожности и комфорта крыс является латентный период первого выглядывания из бокового отверстия. Исследование показало, что световая депривация по-разному влияла на время первого выглядывания из бокового отверстия. Кроме того, данный показатель зависел от того, в какой пе-

риод онтогенеза начиналось воздействие темноты (рис. 6). В группе LD/DD молодые животные чувствовали себя более комфортно, чем стареющие и старые, так как у первых значения изучаемого показателя были сходны с таковым у контрольных и с возрастом повышались. В группе DD/DD, напротив, старые животные

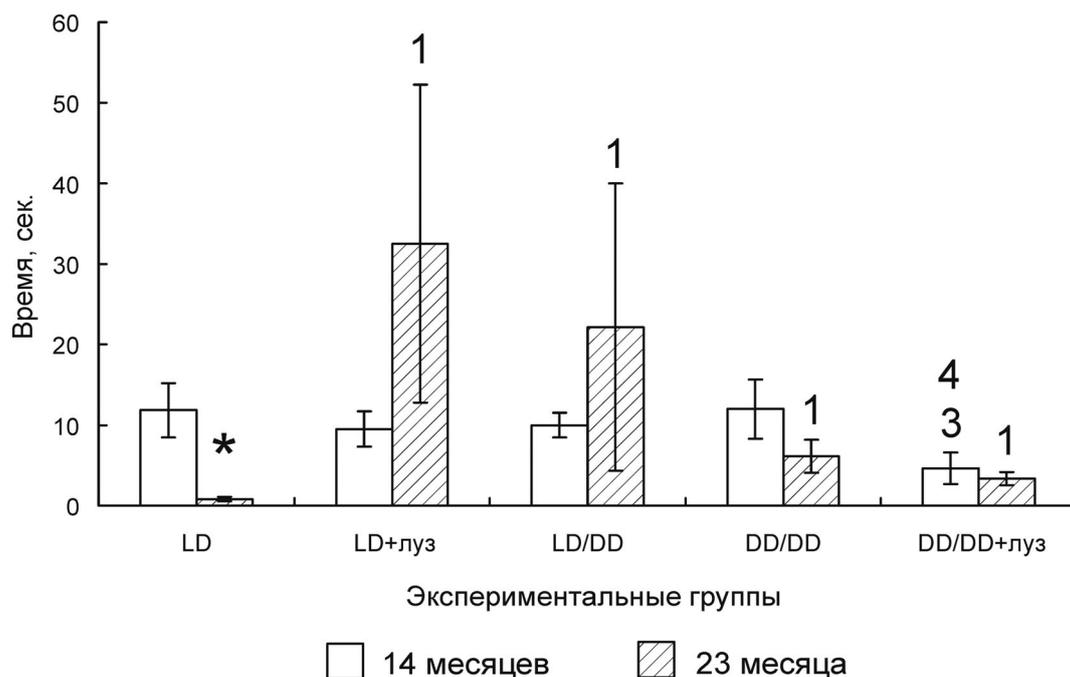


Рис. 6. Влияние световых режимов и лузиндола на время первого выглядывания молодых и старых крыс в боковое отверстие в тесте «Темная камера с отверстиями»:

1 – различия достоверны по сравнению с крысами того же возраста в группе LD; 3 – различия достоверны по сравнению с крысами того же возраста в группе LD/DD; 4 – различия достоверны по сравнению с крысами того же возраста в группе DD/DD

Fig. 6. The influence of light regimes and luzindole on the time of the first peeping into the side hole in the “Dark chamber with holes” test in young and old rats:

1 – the differences are significant compared with rats of the same age in the LD group; 3 – the differences are significant compared with rats of the same age in the LD/DD group; 4 – the differences are significant compared with rats of the same age in the DD/DD group

чувствовали себя комфортнее, чем молодые (т. к. в некоторых случаях время первого выглядывания с возрастом понижалось до того, которое наблюдали в группе LD).

Эффекты антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола зависели от светового режима, в котором содержались крысы (рис. 6). У животных, получавших препарат в стандартном световом режиме (LD+луз), лузиндол повышал состояние дискомфорта, а возрастные изменения латентного периода первого выглядывания в боковое отверстие характеризовались «зигзагообразной» кривой. В отличие от этого в условиях световой депривации лузиндол (DD/DD+луз) снижал уровень тревоги, о чем свидетельствует уменьшение времени, затраченного молодыми половозрелыми животными (12–18 месяцев) на первое выглядывание в боковое отверстие. В дальнейшем при старении кривая латентного периода первого выглядывания в боковое отверстие у крыс в DD/DD+луз-группе изменялась незначительно.

Таким образом, ограничение открытого пространства установкой «Темная камера с отверстиями» позволила нам оценить уровень ком-

форта животных. Крысы, получавшие лузиндол при стандартном освещении, по сравнению контрольными животными в этом режиме и животными, получавшими препарат в темноте, гораздо реже проявляли желание выйти на свободное пространство через боковое отверстие, а возрастная кривая латентного периода первого выглядывания из бокового отверстия имела скачкообразный характер. В отличие от этого лузиндол в условиях световой депривации стабилизировал психоэмоциональное состояние крыс. Латентный период первого выглядывания в боковое отверстие у молодых половозрелых животных этой группы был значительно меньше, чем у контрольных и содержащихся в темноте, но не получавших препарат антагониста мелатониновых рецепторов крыс.

## Обсуждение

При изучении поведения и психоэмоционального статуса крыс в различных световых условиях установлены возрастные особенности реагирования животных на экстремальные условия освещения и на применение антаго-

ниста мелатониновых рецепторов. Ежемесячное тестирование крыс показало, что в условиях стандартного освещения (LD; контрольная группа) с течением времени происходило достоверное снижение исследовательского поведения (горизонтальной и вертикальной двигательной активности, обследования отверстий в полу арены) независимо от длительности наблюдения (одна или три минуты), уменьшалось количество реакций фризинга и актов дефекаций. Подобные результаты были получены нами и ранее [Виноградова, 2006] при изучении влияния на психоэмоциональные проявления и двигательную активность крыс различных световых режимов, воздействие которых началось с 1-месячного возраста. В этом исследовании при стандартном освещении на фоне возрастного снижения двигательной активности было отмечено повышение количества реакций фризинга. По нашему мнению, такая реакция животных на помещение в установку «Открытое поле» приводила к возникновению в ранние возрастные периоды исследовательского поведения, которое при старении крыс подавлялось развитием и усилением фобического состояния. Результаты настоящего исследования показывают, что возрастное снижение исследовательского поведения на фоне понижения тревожно-фобических реакций может быть следствием привыкания крыс к условиям тестирования и самой арене. Аналогичная закономерность была выявлена в работе В. Н. Анисимова и коллег [2001] – двигательная и исследовательская активность животных с возрастом уменьшались.

Известно, что световой режим, в котором проходят развитие плода и начальные стадии постнатального развития, предопределяет дальнейшие траектории формирования функциональных систем и процессов жизнедеятельности организма [Reiter et al., 2014]. В нашем исследовании влияние световой депривации на психоэмоциональное состояние и двигательную активность крыс различалось в зависимости от момента начала ее воздействия. Так, например, крысы, матери которых содержались в условиях темноты в период беременности (группа DD/DD), отличались высоким уровнем исследовательской активности, которая даже возрастала в процессе старения. В отличие от этих животных у крыс, находившихся в темноте с момента рождения (группа LD/DD), и ГДА, и ВДА были минимальными среди всех групп животных.

Поведение животных зачастую связано с их психоэмоциональным статусом [Серая..., 1990]. Тестирование в установке «Открытое

поле» позволило нам не только оценить уровень исследовательского поведения, но и выявить состояние тревожности и условия комфортного пребывания животных. В нашем эксперименте показано, что, наряду с наблюдавшимся у крыс в группе DD/DD повышением исследовательской активности, животные чувствовали себя комфортнее и их уровень тревожности был ниже, чем у крыс в LD/DD условиях освещения. Об этом свидетельствуют более низкие значения количества реакций фризинга и актов дефекаций у крыс в DD/DD-группе по сравнению с LD/DD. Вероятно, отмеченные эффекты DD/DD светового режима связаны с более длительным воздействием темноты и высоким уровнем мелатонина как у самок в период беременности, так и у их потомства. Исследования, проведенные на грызунах, показали, что нарушение циркадианного ритма у самок в период беременности изменяет поведенческие циркадные ритмы у потомства [Connors et al., 2008; Reiter et al., 2014]. Так, пинеалэктомия беременных самок значительно нарушает ритм потребления воды у потомства, который восстанавливается при регулярных инъекциях мелатонина в конце беременности самок.

Более 40 лет назад благодаря открытию гипнотических свойств мелатонина эпифиз был назван «успокаивающим органом» [Romijn, 1978]. Было показано, что дозы до 100 мг/кг приводили к значительному снижению локомоторной активности у хомячков [Golombek et al., 1991], однако эффект зависел от времени суток [Romijn, 1978] и был максимальным в течение ночи. Мелатонин проявлял седативную активность в экспериментах на крысах [Holmes, Sugden, 1982; Wurtman, Lieberman, 1985; Mirmiran, Pevet, 1986], кошках [Marczynski, Yamaguchi, 1964] и мышах [Sugden, 1983], однако эти исследования не учитывали суточную вариабельность чувствительности к гормону. В 1983 году Дж. Р. Редмен и коллеги [Redman et al., 1983] показали, что ритм активности крыс, содержащихся в постоянном тусклом свете, может быть синхронизирован ежедневными инъекциями мелатонина (1 мг/кг), что свидетельствует об имитации гормоном наступления темноты. Аналогичный дозозависимый синхронизирующий эффект, который реализовался посредством влияния мелатонина на супрахиазматическое ядро, у крыс был получен в условиях постоянного освещения [Cassone et al., 1986a, b]. Пинеалэктомия крыс при постоянном освещении приводила к моментальной дезорганизации циркадианного ритма активности, который восстанавливался после перемещения животных в условия световой депривации

[Cassone, 1992]. Изучение поведенческих реакций крыс в наших предыдущих исследованиях [Виноградова, 2006] показало, что содержание животных в условиях световой депривации (DD) сопровождалось в первые месяцы онтогенеза максимальными показателями двигательной активности за первую минуту тестирования как по количеству вертикальных стоек, так и по количеству пересеченных квадратов. С возрастом эти показатели уменьшались. Количество крыс, проявлявших реакцию фризинга, постепенно увеличивалось в процессе старения до 100 %. Психоэмоциональные реакции в виде вокализации у крыс в DD, по сравнению с животными в других световых режимах, практически не отмечались.

Установлено, что у взрослых млекопитающих хроническое нарушение циркадных ритмов имеет разнообразные негативные последствия для физического и психического здоровья [Karatsoreos et al., 2011; Karatsoreos, 2012], включая снижение продолжительности жизни [Froy, 2011]. Поскольку развивающийся организм чувствителен к нарушениям окружающей среды [Connors et al., 2008; Leith, Carpenter, 2012; Bolton, Bilbo, 2014; Bronson, Bale, 2016], хроническое нарушение циркадных ритмов оказывает негативное влияние на нормальное развитие, последствия которого будут сохраняться во взрослой жизни. Кроме того, поскольку разные системы развиваются гетерохронно в онтогенезе, хроническое нарушение циркадных ритмов может дифференцированно влиять на различные физиологические функции и поведенческие проявления. Эффекты хронического нарушения циркадных ритмов зависят от стадии развития, на которой оно происходит. При нарушениях во время внутриутробного развития возникают более выраженные поведенческие изменения у взрослого потомства, независимо от состояния новорожденных или матери. В исследованиях Б. Р. Смарра и коллег [Smarr et al., 2017] показано, что циркадные нарушения на ранних стадиях жизни влияют на дальнейшую жизнедеятельность организма. Наши результаты подтверждают эту закономерность и свидетельствуют о том, что циркадные нарушения на ранних стадиях онтогенеза могут оказывать аддитивное влияние в последующем, когда организм попадает в условия нарушенного светового режима. Кроме того, взаимодействие циркадных ритмов матери и собственных ритмов потомства на ранних стадиях онтогенеза играет важную роль в регуляции нормального развития.

Многие свои функции в организме мелатонин реализует посредством взаимодействия

с рецепторами. Известно, что гормон способен оказывать значительное влияние на спонтанное поведение и депрессивные проявления через МТ1-рецептор. Помимо этого, мелатонин-опосредованный сигнальный путь через МТ1-рецептор инициирует передачу информации о фотопериоде и регулирует поведенческие, сезонные и репродуктивные реакции поведения у хомячков [Weaver et al., 2004; Prendergast, Zucker, 2016]. В последних исследованиях [Martina et al., 2017] было показано, что мыши с нарушениями в мелатонинергической системе (дефицит мелатонина или отсутствие мелатониновых рецепторов) не имеют явных дефектов ритмов поведения. Тем не менее авторы работы отмечают, что мелатонин-дефицитные мыши (C57Bl), а также мыши с повышенным синтезом мелатонина, но с недостатком мелатониновых рецепторов (C3H), воспроизводят свои суточные двигательные ритмы со значительно меньшей точностью, чем мыши с нормальной мелатонинергической системой. Эти результаты доказывают, что одной из функций эндогенной мелатонинергической системы может быть стабилизация внутренних ритмов в измененных световых условиях.

Одним из физиологических способов выявления эффектов мелатонина является использование в экспериментах его антагонистов. В нашем исследовании лузиндол практически не оказывал влияния на возрастные изменения двигательной активности, но в значительной степени изменял реакции на тревожно-фобические стимулы как в тесте «Открытое поле», так и в установке «Темная камера с отверстиями». Влияние лузиндола на возрастные изменения поведенческих реакций и психоэмоциональных проявлений различалось в зависимости от светового режима, в котором содержались крысы, и от типа тестирования. Применение антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола в условиях темноты приводило к возрастному усилению состояния тревожности крыс (по количеству реакций фризинга) на открытом пространстве (в тесте «Открытое поле»), однако оказывало нормализующий эффект на психоэмоциональное состояние крыс в установке «Темная камера с отверстиями», имитирующей естественное убежище животных. В группе LD+луз в «Открытом поле» чаще «замирали» стареющие крысы (18–23 месяцев), а в группе DD/DD+луз – молодые половозрелые животные (14–17 месяцев). Влияние лузиндола в стандартном освещении было сходно с эффектами постоянного освещения в исследовании И. А. Виноградовой [2006]. Содержание в условиях постоянного освещения с месячного возраста приводило к повышению

уровня тревоги крыс в тесте «Открытое поле». Также было показано, что содержание беременных мышей и крыс в условиях постоянного освещения приводит к значительному возрастанию тревожноподобного поведения [Roman, Karlsson, 2013; Vilches et al., 2014] и оказывает негативное влияние на метаболические процессы у потомства в зрелом возрасте [Torres-Farfan et al., 2004; Varcoe et al., 2011, 2013; Spichiger et al., 2015].

## Заключение

Таким образом, при изучении влияния длительного содержания в условиях специфического экстремального светового режима (световая депривация) и антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола на возрастную динамику поведенческих реакций (горизонтальная и вертикальная двигательная активность, обследование отверстий) и психоэмоциональных проявлений (фризинг, груминг, уровень уринаций и дефекаций и показатели теста «Темная камера с отверстиями») крыс показано, что мелатонинергическая система, включающая эпифиз, мелатонин и его рецепторы, принимает непосредственное участие в регуляции поведения и психоэмоционального состояния крыс.

В результате проведенного эксперимента установлено, что у крыс, содержащихся в стандартных световых условиях, локомоторная и исследовательская активность снижалась в процессе старения, а тревожно-фобические реакции были максимальными у стареющих крыс. Влияние длительного пребывания в условиях световой депривации на психоэмоциональное состояние и двигательную активность крыс различалось в зависимости от того, в какой период онтогенеза животные помещались в экспериментальные условия. Возрастные изменения поведения характеризовались повышением уровня тревожности у стареющих и старых крыс, причем у животных, содержащихся в темноте с момента рождения (LD/DD), в большей степени, чем у крыс, находившихся в таких условиях с периода внутриутробного развития (DD/DD).

Влияние лузиндола на поведенческие реакции различалось в зависимости от того, в условиях какого светового режима применялся препарат, – в условиях темноты антагонист мелатониновых рецепторов оказывал нормализующий эффект на психоэмоциональное состояние крыс.

*Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального*

*бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0221-2017-0052).*

## Литература

Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Заварзина Н. Ю., Забежинский М. А., Зимина О. А., Попович И. Г., Штылик А. В., Арутюнян А. В., Опарина Т. И., Прокопенко В. М. Влияние пептида эпифиза на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2001. Т. 87, № 1. С. 125–135.

Виноградова И. А. Сравнительное изучение влияния различных режимов на психоэмоциональные проявления и двигательную активность у крыс // Вестник НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина. 2006. Т. 4, вып. 2. С. 69–77.

Серая крыса: Систематика, экология, регуляция численности. М.: Наука, 1990. 456 с.

Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / Ред. Ю. Б. Белоусова. Москва, 2005. 156 с.

Bolton J. L., Bilbo S. D. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms // Dialogues Clin. Neurosci. 2014. Vol. 16. P. 307–320.

Bronson S. L., Bale T. L. The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming // Neuropsychopharmacol. 2016. Vol. 41, no. 1. P. 207–218. doi: 10.1038/npp.2015.231

Cassone V. M., Chesworth M. J., Armstrong S. M. Dose-dependent entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin // J. Biol. Rhythms. 1986a. Vol. 1, no. 3. P. 219–229. doi: 10.1177/074873048600100304

Cassone V. M., Chesworth M. J., Armstrong S. M. Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic supra- and subchiasmatic nuclei // Physiol. Behav. 1986b. Vol. 36, no. 6. P. 1111–1121. doi: 10.1016/0031-9384(86)90488-9

Cassone V. M. The pineal gland influences rat circadian activity rhythms in constant light // J. Biol. Rhythms. 1992. Vol. 7, no. 1. P. 27–40. doi: 10.1177/074873049200700103

Connors S. L., Levitt P., Matthews S. G., Slotkin T. A., Johnston M. V., Kinney H. C., Johnson W. G., Dailey R. M., Zimmerman A. W. Fetal mechanisms in neurodevelopmental disorders // Pediatr. Neurol. 2008. Vol. 38, no. 3. P. 163–176. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2007.10.009

Froy O. Circadian rhythms, aging, and life span in mammals // Physiology. 2011. Vol. 26, no. 4. P. 225–235. doi: 10.1152/physiol.00012.2011

Golombek D. A., Escobar E., Cardinali D. P. Melatonin-induced depression of locomotor activity in hamsters: time dependency and inhibition by the central type benzodiazepine antagonist Ro 15–1788 // Physiol. Behav. 1991. Vol. 49, no. 6. P. 1091–1098. doi: 10.1016/0031-9384(91)90336-M

Holmes S. W., Sugden D. Effects of melatonin on sleep and neurochemistry in the rat // Br. J. Phar-

macol. 1982. Vol. 76, no. 1. P. 95–101. doi: 10.1111/j.1476-5381.1982.tb09194.x

Karatsoreos I. N., Bhagat S., Bloss E. B., Morrison J. H., McEwen B. S. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108, no. 4. P. 1657–1662. doi: 10.1073/pnas.1018375108

Karatsoreos I. N. Effects of circadian disruption on mental and physical health // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2012. Vol. 12, no. 2. P. 218–225. doi: 10.1007/s11910-012-0252-0

Leith S. J., Carpenter D. O. Special vulnerability of children to environmental exposures // Rev. Environ. Health. 2012. Vol. 27, no. 4. P. 151–157. doi: 10.1515/reveh-2012-0024

López-Figueroa A. L., Norton C. S., López-Figueroa M. O., Armellini-Dodel D., Burke S., Akil H., López J. F., Watson S. J. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, and 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia // Biological Psychiatry. 2004. Vol. 55, no. 3. P. 225–233. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.017

Marczynski T., Yamaguchi P. N. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) to the hypothalamus of unrestrained cats // Experientia. 1964. Vol. 20, no. 8. P. 435–437.

Martina P., Horst-Werner K., Helmut W. The role of the melatoninergic system in light-entrained behavior of mice // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18, no. 3. P. 1–8. doi: 3390/ijms18030530

Mirmiran M., Pevet P. Effects of melatonin and 5-methoxytryptamine on sleep-wake patterns in the male rat // J. Pineal Res. 1986. Vol. 3, no. 2. P. 135–141.

Pacchierotti C., Iapichino S., Bossini L., Pieraccini F., Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: A review on the melatonin involvement in psychiatry // Frontiers in Neuroendocrinology. 2001. Vol. 22, no. 1. P. 18–32. doi: 10.1006/frne.2000.0202

Prendergast B. J., Zucker I. Ultradian rhythms in mammalian physiology and behavior // Curr. Opin. Neurobiol. 2016. Vol. 40. P. 150–154. doi: 10.1016/j.conb.2016.07.011

Redman J. R., Armstrong S. M., Ng K. T. Free-running activity rhythms in the rat: Entrainment by melatonin // Science. 1983. Vol. 219, no. 4588. P. 1089–1091.

Reiter R. J., Tan D.-X., Korkmaz A., Rosales-Corral S. A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology // Hum. Reprod. Updat. 2014. Vol. 20, no. 2. P. 293–307. doi: 10.1093/humupd/dmt054

Roman E., Karlsson O. Increased anxiety-like behavior but no cognitive impairments in adult rats exposed to constant light conditions during perinatal development // Ups. J. Med. Sci. 2013. Vol. 118, no. 4. P. 222–227. doi: 10.3109/03009734.2013.821191

Romijn H. The pineal, a tranquilizing organ? // Life Sci. 1978. Vol. 23, no. 23. P. 2257–2273. doi: 10.1016/0024-3205(78)90191-1

Russart K. L. G., Nelson R. J. Artificial light at night alters behavior in laboratory and wild animals // J. Exp. Zool. A: Ecol. Integr. Physiol. 2018. P. 1–8. doi: 10.1002/jez.2173

Sandyk R., Kay S. R. Pineal melatonin in schizophrenia: A review and hypothesis // Schizophr. Bull. 1990. Vol. 16, no. 4. P. 653–662.

Savaskan E., Ayoub M. A., Ravid R., Angeloni D., Fraschini F., Meier F., Eckert A., Müller-Spahn F., Jockers R. Reduced hippocampal MT2 expression in Alzheimer's disease // J. Pineal Res. 2005. Vol. 38, no. 1. P. 10–16. doi: 10.1111/j.1600-079X.2004.00169.x

Savaskan E., Olivieri G., Meier F., Brydon L., Jockers R., Ravid R., Wirz-Justice A., Müller-Spahn F. Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients // J. Pineal Res. 2002. Vol. 32, no. 1. P. 59–62. doi: 10.1034/j.1600-079x.2002.00841.x

Smarr B. L., Grant Azure D., Luz P., Irving Z., Lance J. K. Maternal and early-life circadian disruption have long-lasting negative consequences on offspring development and adult behavior in mice // Scientific Reports. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 1–12. doi: 10.1038/s41598-017-03406-4

Spichiger C., Torres-Farfan C., Galdames H. A., Mendez N., Alonso-Vazquez P., Richter H. G. Gestation under chronic constant light leads to extensive gene expression changes in the fetal rat liver // Physiol. Genomics. 2015. Vol. 47, no. 12. P. 621–633. doi: 10.1152/physiolgenomics.00023.2015

Srinivasan V., Smits M., Spence W., Lowe A. D., Kayumov L., Pandi-Perumal S. R., Parry B., Cardinali D. P. Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 7, no. 3. P. 138–151. doi: 10.1080/15622970600571822

Sugden D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1983. Vol. 227, no. 3. P. 587–591.

Tapia-Osorio A., Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Escobara C. Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat // Behav. Brain Res. 2013. Vol. 252. P. 1–9. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.028

Torres-Farfan C., Richter H. G., Germain A. M., Valenzuela G. J., Campino C., Rojas-García P., Forcelledo M. L., Torrealba F., Serón-Ferré M. Maternal melatonin selectively inhibits cortisol production in the primate fetal adrenal gland // J. Physiol. 2004. Vol. 554, no. 3. P. 841–856. doi: 10.1113/jphysiol.2003.056465

Varcoe T. J., Boden M. J., Voultzios A., Salkeld M. D., Rattanatray L., Kennaway D. J. Characterisation of the maternal response to chronic phase shifts during gestation in the rat: implications for fetal metabolic programming // PLoS ONE. 2013. Vol. 8, no. 1. P. e53800. doi: 10.1371/journal.pone.0053800

Varcoe T. J., Wight N., Voultzios A., Salkeld M. D., Kennaway D. J. Chronic phase shifts of the photoperiod throughout pregnancy programs glucose intolerance and insulin resistance in the rat // PLoS ONE. 2011. Vol. 6, no. 4. P. e18504. doi: 10.1371/journal.pone.0018504

Vilches N., Spichiger C., Mendez N., Abarzua-Catalan L., Galdames H. A., Hazlerigg D. G., Richter H. G., Torres-Farfan C. Gestational chronodisruption impairs hippocampal expression of NMDA receptor subunits Grin1b/Grin3a and spatial memory in the adult offspring // PLoS ONE. 2014. Vol. 9, no. 3. P. e91313. doi: 10.1371/journal.pone.0091313

Weaver I. C., Cervoni N., Champagne F. A., D'Alessio A. C., Sharma S., Seckl J. R., Dymov S., Szyf M., Meaney M. J. Epigenetic programming by maternal behavior // *Nat. Neurosci.* 2004. Vol. 7, no. 8. P. 847–854. doi: 10.1038/nn1276

Wurtman R. J., Lieberman H. S. Melatonin secretion as a mediator of circadian variations in sleep and sleepiness // *J. Pineal Res.* 1985. Vol. 2, no. 3. P. 301–303.

Поступила в редакцию 15.10.2018

## References

Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Zavarzina N. Yu., Zabezhinskii M. A., Zimina O. A., Popovich I. G., Shtylik A. V., Arutyunyan A. V., Oparina T. I., Prokopenko V. M. Vliyanie peptida epifiza na pokazateli biologicheskogo vozrasta i prodolzhitel'nost' zhizni myshei [Effect of pineal peptide on parameters of the biological age and life span in mice]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova* [Neuroscience and Behavioral Physiology]. 2001. Vol. 87, no. 1. P. 125–135.

Vinogradova I. A. Srovnitel'noe izuchenie vliyaniya razlichnykh rezhimov na psikhoemotsional'nye proyavleniya i dvigatel'nuyu aktivnost' u krysa [Comparative study of the influence of different light regimes on psychoemotional manifestations and movement activity of rats]. *Vestnik NGU. Ser. Biologiya, klinicheskaya meditsina* [Bull. NSU. Series: Biology, Clinical Medicine]. 2006. Vol. 4, iss. 2. P. 69–77.

Seraya krysa: Sistematika, ekologiya, regulyatsiya chislennosti [Brown rat: Systematics, ecology, regulation of numbers]. Moscow: Nauka, 1990. 456 p.

Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskikh issledovaniy. Prakticheskie rekomendatsii [Ethical examination of biomedical research. Practical guidelines]. Moscow, 2005. 156 p.

Bolton J. L., Bilbo S. D. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2014. Vol. 16. P. 307–320.

Bronson S. L., Bale T. L. The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming. *Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 41, no. 1. P. 207–218. doi: 10.1038/npp.2015.231

Cassone V. M., Chesworth M. J., Armstrong S. M. Dose-dependent entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin. *J. Biol. Rhythms.* 1986a. Vol. 1, no. 3. P. 219–229. doi: 10.1177/074873048600100304

Cassone V. M., Chesworth M. J., Armstrong S. M. Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic supra chiasmatic nuclei. *Physiol. Behav.* 1986b. Vol. 36, no. 6. P. 1111–1121. doi: 10.1016/0031-9384(86)90488-9

Cassone V. M. The pineal gland influences rat circadian activity rhythms in constant light. *J. Biol. Rhythms.* 1992. Vol. 7, no. 1. P. 27–40. doi: 10.1177/074873049200700103

Connors S. L., Levitt P., Matthews S. G., Slotkin T. A., Johnston M. V., Kinney H. C., Johnson W. G., Dailey R. M., Zimmerman A. W. Fetal mechanisms in neurodevelopmental disorders. *Pediatr. Neurol.* 2008. Vol. 38, no. 3. P. 163–176. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.10.009

Froy O. Circadian rhythms, aging, and life span in mammals. *Physiology.* 2011. Vol. 26, no. 4. P. 225–235. doi: 10.1152/physiol.00012.2011

Golombek D. A., Escobar E., Cardinali D. P. Melatonin-induced depression of locomotor activity in hamsters: time dependency and inhibition by the central type benzodiazepine antagonist Ro 15–1788. *Physiol. Behav.* 1991. Vol. 49, no. 6. P. 1091–1098. doi: 10.1016/0031-9384(91)90336-M

Holmes S. W., Sugden D. Effects of melatonin on sleep and neurochemistry in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1982. Vol. 76, no. 1. P. 95–101. doi: 10.1111/j.1476-5381.1982.tb09194.x

Karatsoreos I. N., Bhagat S., Bloss E. B., Morrison J. H., McEwen B. S. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, no. 4. P. 1657–1662. doi: 10.1073/pnas.1018375108

Karatsoreos I. N. Effects of circadian disruption on mental and physical health. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012. Vol. 12, no. 2. P. 218–225. doi: 10.1007/s11910-012-0252-0

Leith S. J., Carpenter D. O. Special vulnerability of children to environmental exposures. *Rev. Environ. Health.* 2012. Vol. 27, no. 4. P. 151–157. doi: 10.1515/revh-2012-0024

López-Figueroa A. L., Norton C. S., López-Figueroa M. O., Armellini-Dodel D., Burke S., Akil H., López J. F., Watson S. J. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, and 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *J. Biol. Psychiatry.* 2004. Vol. 55, no. 3. P. 225–233. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.017

Marczynski T., Yamaguchi P. N. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) to the hypothalamus of unrestrained cats. *Experientia.* 1964. Vol. 20, no. 8. P. 435–437.

Martina P., Horst-Werner K., Helmut W. The role of the melatoninergic system in light-entrained behavior of mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, no. 3. P. 1–8. doi: 3390/ijms18030530

Mirmiran M., Pevet P. Effects of melatonin and 5-methoxytryptamine on sleep-wake patterns in the male rat. *J. Pineal Res.* 1986. Vol. 3, no. 2. P. 135–141.

Pacchierotti C., Iapichino S., Bossini L., Pieracini F., Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: A review on the melatonin involvement in psychiatry. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2001. Vol. 22, no. 1. P. 18–32. doi: 10.1006/frne.2000.0202

Prendergast B. J., Zucker I. Ultradian rhythms in mammalian physiology and behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2016. Vol. 40. P. 150–154. doi: 10.1016/j.conb.2016.07.011

Redman J. R., Armstrong S. M., Ng K. T. Free-running activity rhythms in the rat: Entrainment by melatonin. *Science.* 1983. Vol. 219, no. 4588. P. 1089–1091.

Reiter R. J., Tan D.-X., Korkmaz A., Rosales-Corral S. A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Updat.* 2014. Vol. 20, no. 2. P. 293–307. doi: 10.1093/humupd/dmt054

Roman E., Karlsson O. Increased anxiety-like behavior but no cognitive impairments in adult rats exposed to constant light conditions during perinatal development. *Ups. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 118, no. 4. P. 222–227. doi: 10.3109/03009734.2013.821191

Romijn H. The pineal, a tranquilizing organ? *Life Sci.* 1978. Vol. 23, no. 23. P. 2257–2273. doi: 10.1016/0024-3205(78)90191-1

Russart K. L. G., Nelson R. J. Artificial light at night alters behavior in laboratory and wild animals. *J. Exp. Zool. A: Ecol. Integr. Physiol.* 2018. P. 1–8. doi: 10.1002/jez.2173

Sandyk R., Kay S. R. Pineal melatonin in schizophrenia: A review and hypothesis. *Schizophr. Bull.* 1990. Vol. 16, no. 4. P. 653–662.

Savaskan E., Ayoub M. A., Ravid R., Angeloni D., Fraschini F., Meier F., Eckert A., Müller-Spahn F., Jockers R. Reduced hippocampal MT2 expression in Alzheimer's disease. *J. Pineal Res.* 2005. Vol. 38, no. 1. P. 10–16. doi: 10.1111/j.1600-079X.2004.00169.x

Savaskan E., Olivieri G., Meier F., Brydon L., Jockers R., Ravid R., Wirz-Justice A., Müller-Spahn F. Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. *J. Pineal Res.* 2002. Vol. 32, no. 1. P. 59–62. doi: 10.1034/j.1600-079x.2002.00841.x

Smarr B. L., Grant Azure D., Luz P., Irving Z., Lance J. K. Maternal and early-life circadian disruption have long-lasting negative consequences on offspring development and adult behavior in mice. *Scientific Reports.* 2017. Vol. 7, no. 1. P. 1–12. doi: 10.1038/s41598-017-03406-4

Spichiger C., Torres-Farfan C., Galdames H. A., Mendez N., Alonso-Vazquez P., Richter H. G. Gestation under chronic constant light leads to extensive gene expression changes in the fetal rat liver. *Physiol. Genomics.* 2015. Vol. 47, no. 12. P. 621–633. doi: 10.1152/physiolgenomics.00023.2015

Srinivasan V., Smits M., Spence W., Lowe A. D., Kayumov L., Pandi-Perumal S. R., Parry B., Car-

dinali D. P. Melatonin in mood disorders. *World J. Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 7, no. 3. P. 138–151. doi: 10.1080/15622970600571822

Sugden D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983. Vol. 227, no. 3. P. 587–591.

Tapia-Orsorio A., Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Escobara C. Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat. *Behav. Brain Res.* 2013. Vol. 252. P. 1–9. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.028

Torres-Farfan C., Richter H. G., Germain A. M., Valenzuela G. J., Campino C., Rojas-García P., Forcelledo M. L., Torrealba F., Serón-Ferré M. Maternal melatonin selectively inhibits cortisol production in the primate fetal adrenal gland. *J. Physiol.* 2004. Vol. 554, no. 3. P. 841–856. doi: 10.1113/jphysiol.2003.056465

Varcoe T. J., Boden M. J., Voultzios A., Salkeld M. D., Rattanaray L., Kennaway D. J. Characterisation of the maternal response to chronic phase shifts during gestation in the rat: implications for fetal metabolic programming. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8, no. 1. P. e53800. doi: 10.1371/journal.pone.0053800

Varcoe T. J., Wight N., Voultzios A., Salkeld M. D., Kennaway D. J. Chronic phase shifts of the photoperiod throughout pregnancy programs glucose intolerance and insulin resistance in the rat. *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6, no. 4. P. e18504. doi: 10.1371/journal.pone.0018504

Vilches N., Spichiger C., Mendez N., Abarzua-Catalan L., Galdames H. A., Hazlerigg D. G., Richter H. G., Torres-Farfan C. Gestational chronodisruption impairs hippocampal expression of NMDA receptor subunits Grin1b/Grin3a and spatial memory in the adult offspring. *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9, no. 3. P. e91313. doi: 10.1371/journal.pone.0091313

Weaver I. C., Cervoni N., Champagne F. A., D'Alessio A. C., Sharma S., Seckl J. R., Dymov S., Szyf M., Meaney M. J. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 2004. Vol. 7, no. 8. P. 847–854. doi: 10.1038/nn1276

Wurtman R. J., Lieberman H. S. Melatonin secretion as a mediator of circadian variations in sleep and sleepiness. *J. Pineal Res.* 1985. Vol. 2, no. 3. P. 301–303.

Received October 15, 2018

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

### 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

преподаватель  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910  
эл. почта: hizhkin84@mail.ru  
тел.: (8142) 573107

## CONTRIBUTORS:

### Khizhkin, Evgeny

Institute of Biology, Karelian Research Centre,  
Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia

Petrozavodsk State University  
33 Lenin Pr., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: hizhkin84@mail.ru  
tel.: (8142) 573107

**Гулявина Алина Вячеславовна**

магистрант  
Петрозаводский государственный университет, Институт  
биологии, экологии и агротехнологии  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: alina\_1994.09@mail.ru

**Илюха Виктор Александрович**

директор, д. б. н.  
Институт биологии КарНЦ РАН, Федеральный  
исследовательский центр «Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: ilyukha@bio.krc.karelia.ru

**Виноградова Ирина Анатольевна**

заведующая кафедрой фармакологии, организации  
и экономики фармации, д. м. н.  
Петрозаводский государственный университет  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: irinav@petsu.ru

**Морозов Артем Владимирович**

ведущий биолог  
Институт биологии КарНЦ РАН, Федеральный  
исследовательский центр «Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: artem.morozow@yandex.ru

**Брулер Екатерина Сергеевна**

магистрант  
Петрозаводский государственный университет, Институт  
биологии, экологии и агротехнологии  
пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
e-mail: bruler.ekaterina@mail.ru

**Gulyavina, Alina**

Petrozavodsk State University  
33 Lenin Pr., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: alina\_1994.09@mail.ru

**Ilyukha, Viktor**

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

**Vinogradova, Irina**

Petrozavodsk State University  
33 Lenin Pr., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: iri89569627@yandex.ru

**Morozov, Artyom**

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

**Bruler, Ekaterina**

Petrozavodsk State University  
33 Lenin Pr., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: bruler.ekaterina@mail.ru  
katerina@mail.ru