

УДК 591.185.6:591.05:591.3:599.323.4

ОТСУТСТВИЕ ФОТОПЕРИОДИЗМА НАРУШАЕТ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ КРЫС

Е. А. Хижкин¹, В. Д. Юнаш², Л. Б. Узенбаева¹, И. А. Виноградова²,
В. А. Илюха^{1,2}, Т. Н. Ильина¹, Ю. П. Баранова², А. В. Морозов¹

¹Институт биологии Карельского научного центра РАН

²Петрозаводский государственный университет

Исследовано влияние постоянного освещения и постоянной темноты на состояние антиоксидантной системы, лейкоцитарную формулу, скорость полового созревания, а также продолжительность жизни крыс. Установлено, что воздействие постоянного освещения в период внутриутробного развития и с момента рождения приводит к однонаправленным изменениям изученных физиологических систем у крыс, хотя их выраженность различается в зависимости от момента начала воздействий. Отсутствие фотопериодизма (при постоянном освещении и световой депривации) в препубертатный период нарушает функционирование только тех физиологических показателей, которые подчинены циркадианной ритмике.

К л ю ч е в ы е с л о в а : фотопериод, антиоксидантная система, лейкоциты, половое созревание, продолжительность жизни, постоянное освещение, постоянная темнота.

E. A. Khizhkin, V. D. Yunash, L. B. Uzenbaeva, I. A. Vinogradova, V. A. Ilyukha, T. N. Ilyina, Yu. P. Baranova, A. V. Morozov. FUNCTIONING OF THE PHYSIOLOGICAL SYSTEMS IN THE POSTNATAL ONTOGENY IN RATS IS DISRUPTED IN THE ABSENCE OF THE PHOTOPERIOD

We evaluated the effect of constant light and constant darkness on the antioxidant system, leukocyte formula, pubescence and life span of rats. It was established that exposure of pregnant females or newborns to constant light results in similar changes in the rats' physiological systems, although their intensity varies depending on the timing of the exposure. Only the physiological processes subject to circadian rhythms are affected in the absence of the photoperiod (at constant light and light deprivation) during the prepubertal period.

K e y w o r d s : photoperiod, antioxidant system, leucocytes, pubescence, life span, constant light, constant darkness.

Введение

Свет является экологическим фактором, регулирующим периоды активности, размножения, миграцию, линьку и другие биологические явления у животных. Реакция организма

на смену световых условий окружающей среды обусловлена гормоном эпифиза (пинеальной железы) мелатонином, синтез которого подчинен циркадианной ритмике и осуществляется в темное время суток. Воздействие же света вызывает эффект «физиологической

пинеалэктомии» – подавления синтетической функции эпифиза [Simonpeaux, Ribelayga, 2003; Anisimov, 2006].

Мелатонин участвует в регуляции многих физиологических процессов, таких как половое созревание, метаболизм свободных радикалов, иммунный ответ, пролиферация и дифференцировка клеток и др. Однако в большинстве случаев изучается ограниченное количество физиологических параметров, хотя в организме функционирование всех систем связано между собой. Другим важным аспектом является вопрос о влиянии на функционирование физиологических систем в организме нарушения и усиления синтетической функции эпифиза при длительном отсутствии фотопериодизма (постоянное освещение и постоянная темнота). Известно, что синтез и активность антиоксидантных ферментов (АОФ) повышается ночью и совпадает по времени с синтезом мелатонина эпифизом. При этом постоянное освещение подавляет активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) [Pablos et al., 1998; Albarran et al., 2001; Tomas-Zapico et al., 2003; Tunes et al., 2003], однако в подобных экспериментах воздействие света было кратковременным (от нескольких дней до нескольких недель).

Цель настоящего исследования – изучить влияние длительного «включения» и «выключения» синтетической функции эпифиза на различные физиологические показатели организма крыс (АОС, перестройки иммунореактивности, половое созревание, продолжительность жизни).

Материалы и методы

Работа выполнена с использованием приборно-аналитической базы Центра коллективного пользования научным оборудованием ИБ КарНЦ РАН.

В исследовании на крысах ЛИО (Ленинградский институт онкологии) было проведено экспериментальное моделирование гипо- и гиперфункции эпифиза, вызванных воздействием постоянного освещения и постоянной темноты соответственно. В первой серии экспериментов беременные самки содержались в условиях стандартного (12/12) и постоянного освещения (750 лк). Потомство от самок первой группы разделили на две подгруппы и содержали при стандартном (LD/LD; контроль) и постоянном (LD/LL) освещении. Крыс от самок второй группы после рождения оставили при постоянном освещении (LL/LL). Во второй серии исследований крысы начиная с возраста 25 дней находились в условиях стандартного режима освещения (12 часов

свет/12 часов темнота, LD, контроль), при постоянном освещении (LL, 750 люкс) и при постоянной темноте (DD).

Образцы тканей печени и кровь отбирали после декапитации у крыс в группах LD/LD, LD/LL и LL/LL в 3 месяца (n = 5 в каждой группе) и у животных групп LD, LL и DD в возрасте 6, 12, 18 и 24 месяца (n = 5 в каждой группе). Активность АОФ измеряли спектрофотометрически: супероксиддисмутазы (СОД) – по модифицированной адренохромной методике [Misra, Fridovich, 1972] и каталазы – по количеству разложенной H₂O₂ [Bears, Sizer, 1952]. Концентрацию витаминов А и Е определяли методом ВЭЖХ [Скурихин, Двинская, 1989]. Лейкоцитарную формулу и количество лейкоцитов в крови подсчитывали общепринятым способом [Справочник..., 1975], активность щелочной фосфатазы (ЩФ) – методом одновременного азосочетания по М. Берстону [Берстон, 1965] с использованием компьютерной системы анализа изображений с цветной цифровой видеокамерой и программным обеспечением «Видеотест». Оценивали скорость полового созревания у самцов крыс. Рассчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ), СПЖ последних 10 % крыс и максимальную продолжительность жизни (МПЖ) животных. Общее количество крыс, использованных для оценки показателей старения, составило 158 особей.

Числовые данные обрабатывали с использованием общепринятых методов вариационной статистики: при сравнении групп применяли непараметрические критерии, для оценки степени влияния факторов на изученные показатели использовали дисперсионный анализ. Оценку различий в динамике полового созревания и смертности проводили с использованием критерия хи-квадрат [Коросов, Горбач, 2007].

Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и правил проведения работ с использованием экспериментальных животных [Этическая..., 2005].

Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспериментов было установлено, что отсутствие фотопериодизма при постоянном освещении оказывало модулирующий эффект на изученные показатели в зависимости от того, в каком периоде онтогенеза начиналось его воздействие. Угнетение синтетической функции эпифиза у самок в период беременности (LL/LL) или у крысят с момента рождения (LD/LL) приводило к однопавленным изменениям активности антиокси-

дантных ферментов, хотя их выраженность различалась (рис. 1: А). При этом постоянное освещение вызывало рассогласование сопряженных изменений активности АОФ в печени у крыс в 3-месячном возрасте, что проявлялось в значительном снижении активности СОД с параллельным повышением активности каталазы.

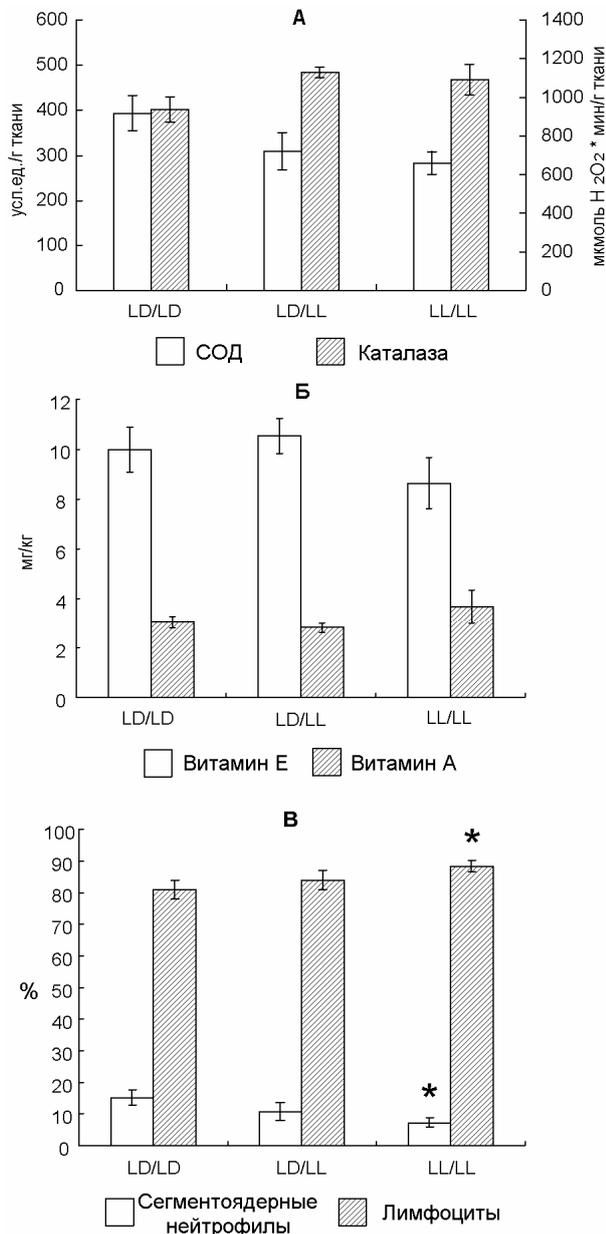


Рис. 1. Влияние световых режимов на активность АОФ (А) и уровень витаминов (Б) в печени и на показатели крови (В) у 3-месячных крыс (M ± m)

Условные обозначения: ось абсцисс NL/NL, LD/LD, LL/LL – беременные самки и их потомство с момента рождения содержались при естественном, стандартном и постоянном освещении соответственно, LD/LL – беременные самки содержались при стандартном освещении, а их потомство – при постоянном освещении с момента рождения; * – изменения достоверны по сравнению животными, которые содержались в группе LD/LD (p < 0,05)

Изменения коснулись и неферментативного компонента АОС, так как подавление синтеза мелатонина – антиоксиданта, способного непосредственно взаимодействовать с АФК, – отражается на уровне других низкомолекулярных антиоксидантов. Нами было установлено, что концентрация витамина Е у крыс, находившихся в группе LL/LL, была ниже по сравнению с остальными группами. В свою очередь, это привело к увеличению концентрации в печени другого неферментативного антиоксиданта – витамина А, взаимовлияние которого с токоферолом хорошо известно (рис. 1: Б). Такие компенсаторные отношения между токоферолом и ретинолом наиболее отчетливо отражает их содержание в печени животных исследованных групп.

Согласно данным литературы, воздействие света является десинхронизирующим фактором, вызывающим существенные изменения разных систем организма, в том числе и иммунной [Арушанян, 2000]. В нашем исследовании отмечено снижение в крови уровня сегментоядерных нейтрофилов и увеличение доли лимфоцитов у 3-месячных крыс, находившихся при постоянном освещении в период внутриутробного развития (LL/LL) и с момента рождения (LD/LL) по сравнению с крысами, содержавшимися при стандартном освещении (рис. 1: В), причем у животных в группе LL/LL изменения данных показателей были более существенные.

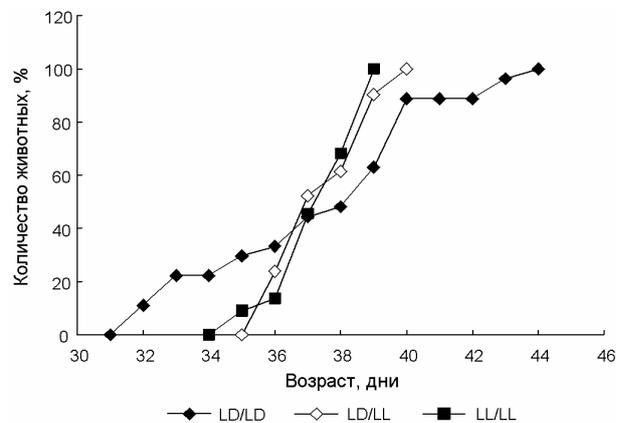


Рис. 2. Влияние постоянного освещения на динамику полового созревания самцов крыс

Условные обозначения как на рис. 1

Нахождение животных в период внутриутробного развития и с момента рождения при постоянном освещении практически не отразилось на половом созревании самцов (рис. 2). Однако необходимо отметить, что у крыс в группе LL/LL становление половой функции происходит несколько раньше, нежели у животных в группе LD/LD.

Подводя итог первой серии экспериментов, необходимо отметить, что отсутствие фотопериода при постоянном освещении в период эмбрионального развития и с момента рождения крыс нарушает постнатальное развитие исследованных физиологических систем. При этом более чувствительными к изменениям светового режима оказались крысы в пренатальный период. Очевидно, основной причиной таких изменений является нарушение суточного ритма синтеза мелатонина эпифизом у беременных и лактирующих самок. По данным литературы, значительное влияние на циклические колебания мелатонина в крови у крыс оказывает функциональное состояние матери [Calvo, Voysa, 1984]. На этапе эмбрионального развития информация о световых режимах передается плоду от беременной самки посредством мелатонина, проникающего через плацентарный барьер [Reppert et al., 1989]. В период новорожденности, когда эпифиз функционирует еще слабо, сильное влияние оказывает мелатонин, который поступает с молоком матери [Rowe, Kennaway, 2002]. Участие материнских суточных ритмов в образовании и развитии циркадианной системы у их потомства было продемонстрировано на крысах [Reppert, Schwartz, 1986] и хомяках [Davis, Gorski, 1988] при разрушении у матери супрахиазматических ядер (СХЯ). Повреждение СХЯ на ранних стадиях беременности самок крыс (седьмой день) приводило к нарушению нормального ритма активности N-ацетилтрансферазы (N-АТ) в эпифизе у 10-дневных новорожденных крыс. У них динамика активности N-АТ не имела значительных суточных колебаний, тогда как у животных, рожденных ложнооперированными самками и выращенных самками с повреждением СХЯ, был отмечен нормальный суточный ритм активности N-АТ [Reppert et al., 1989].

Во второй серии экспериментов нами были исследованы эффекты режимов постоянного освещения и световой депривации, воздействие которых начиналось с периода полового созревания (25 дней), на возрастную динамику изученных показателей. Прежде всего изменения затронули антиоксидантную систему, так как мелатонин способен непосредственно улавливать свободные радикалы или регулировать активность АОФ в результате воздействия на генетический аппарат клетки [Allegra et al., 2003; Rodrigues et al., 2004]. При старении у контрольных крыс (стандартное освещение, LD) в печени было выявлено рассогласование функционирования сопряженных антиоксидантных ферментов – при снижении активности одного фермента активность другого повышалась, и наоборот. Так, активность СОД была выше у стареющих и

старых животных (18 и 24 месяца соответственно) по сравнению со взрослыми (12 месяцев), тогда как активность каталазы, напротив, снижалась у крыс в возрасте 18 месяцев и оставалась на этом уровне у старых животных (рис. 3).

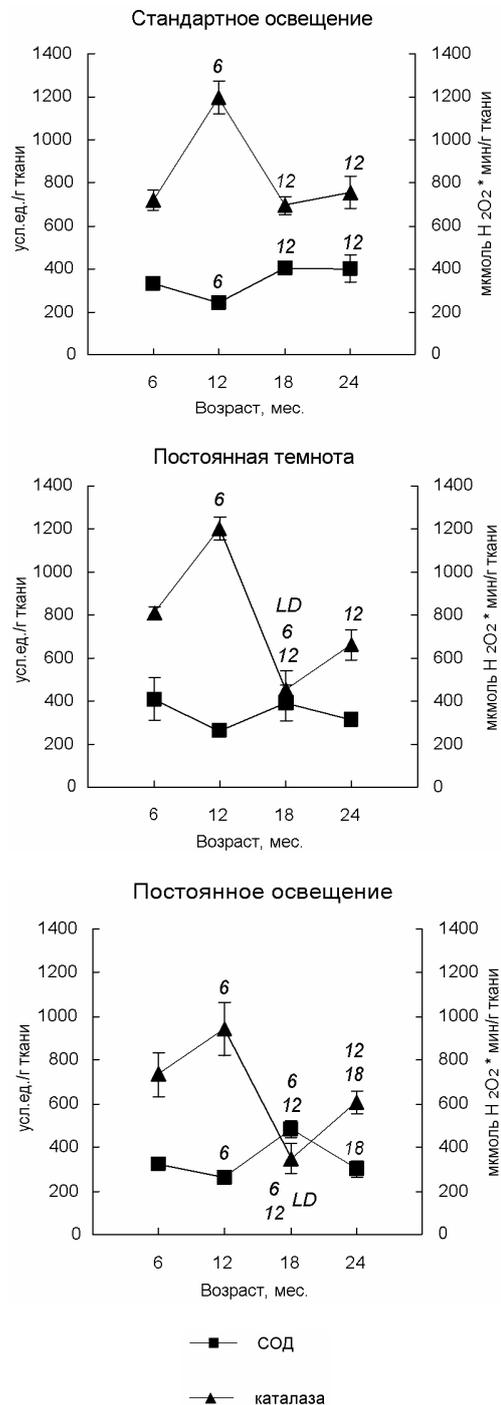


Рис. 3. Возрастная динамика активности АОФ в печени крыс при различных световых режимах ($M \pm m$)
 Условные обозначения: LD – изменения достоверны по сравнению с животными, которые содержались при стандартном освещении ($p < 0,05$); 6, 12, 18 – изменения достоверны по сравнению с 6-, 12- и 18-месячными животными, содержащимися при одинаковых световых режимах ($p < 0,05$)

Крысы, содержащиеся при постоянном освещении (LL), имели максимальное рассогласование сопряженных изменений активности АОФ в печени. Повышение активности СОД в этом органе у 18-месячных крыс наблюдалось на фоне значительного снижения активности каталазы. При этом уровень активности этого фермента был достоверно ниже, чем у животных, находившихся в стандартных условиях освещения. Воздействие постоянной темноты (DD) в отличие от постоянного освещения способствует усилению работы эпифиза и приводит к увеличению синтеза мелатонина этой железой [Simonneaux, Ribelayga, 2003]. Однако возрастная динамика активности АОФ в печени, обнаруженная при воздействии постоянной темноты, была идентична той, которая наблюдалась у крыс, находившихся при постоянном освещении. Кроме того, воздействие DD режима, так же как и LL режима, приводило к снижению каталазы в печени стареющих животных по сравнению с крысами в группе LD (рис. 3). Вероятно, в LL и DD световых условиях определяющим фактором являлось не изменение концентрации мелатонина (снижение и увеличение соответственно), а отсутствие суточной периодичности его синтеза.

Несмотря на то что крысы в течение всей жизни содержались либо в условиях отсутствия чередования света и темноты (LL и DD), либо при регулярно чередующемся освещении (12/12, LD), для изученных нами ферментов в печени зарегистрирована сезонная цикличность изменений. Фактор «сезон» на 15,45 % определял изменчивость активности СОД и на 23,78 % активности каталазы (рис. 4).

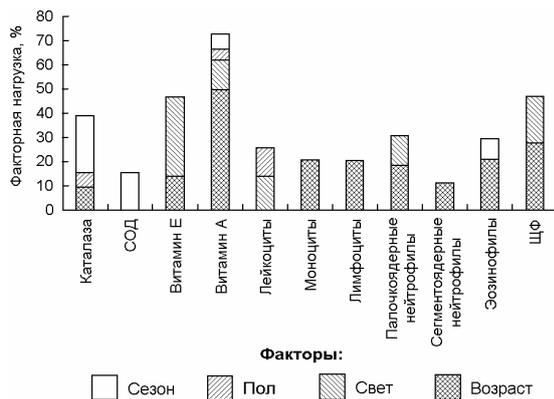


Рис. 4. Влияние изученных факторов на активность АОФ, уровень витаминов и показатели крови

Изменения неферментативного компонента АОС (концентрация витаминов Е и А) в печени крыс скорее зависели от уровня мелатонина, синтезируемого эпифизом, чем от его фотопериодических колебаний. Концентрация витами-

на Е в печени 6-месячных крыс, находившихся при постоянном освещении (LL), была значительно выше (рис. 5), а уровень витамина А [Ильина и др., 2005] у животных при постоянной темноте (DD) ниже по сравнению с другими группами, в которых содержание токоферола и ретинола практически не различалось. По всей видимости, нарушение синтеза мелатонина эпифизом компенсировалось изменением уровня важнейших неферментативных антиоксидантов: либо накоплением витамина Е при LL, либо повышением витамина А при DD режимах. Кроме того, были выявлены онтогенетические особенности распределения витаминов в печени у крыс. Так, независимо от режима освещения уровень ретинола у стареющих крыс (18 месяцев) был выше по сравнению с предыдущими возрастными периодами. По данным дисперсионного анализа (рис. 4), концентрация витамина А в большей степени (49,81 %) зависела от возраста животных, чем от светового режима, который более значительно (32,71 %) влиял на уровень витамина Е.

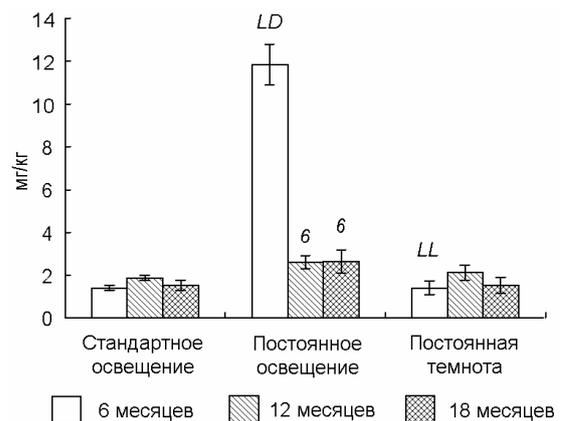


Рис. 5. Влияние световых режимов на уровень витамина Е в печени крыс различных возрастов

Условные обозначения: LL – изменения достоверны по сравнению с животными, которые содержались при стандартном и постоянном освещении соответственно ($p < 0,05$); остальные обозначения как на рис. 3

Данные литературы о влиянии гипо- и гиперфункции эпифиза на содержание в крови основных клеточных элементов – лимфоцитов и нейтрофилов – противоречивы. По некоторым из них, количество лимфоцитов снижается [Чазов, Исаченков, 1974], а по другим – не изменяется [Козинец и др., 2001]. Мы показали, что изменение количества отдельных типов клеток иммунной системы в большей степени определяется фактором «возраст» (рис. 4). В крови у крыс в возрасте от 6 до 18 месяцев при стандартном световом режиме (LD) (рис. 6) поддерживается физиологический уровень лимфоцитов и сег-

ментоядерных нейтрофилов ($74,0 \pm 3,65\%$ и $13,8 \pm 2,63\%$ соответственно). У старых животных (24 месяца) происходят значительные изменения клеточного состава крови вследствие уменьшения до минимума содержания лимфоцитов ($44,4 \pm 6,95\%$) и, наоборот, возрастания до максимума нейтрофилов ($31,6 \pm 6,55\%$). Содержание животных в режимах с отсутствием чередования света и темноты (LL и DD) оказывало сходный эффект на уровень клеток крови этих типов (рис. 6). Начиная уже с 6-месячного возраста крыс содержание лимфоцитов в их крови находится на более низком, а нейтрофилов – на более высоком уровне. Количество лимфоцитов у 6-месячных крыс в группе LL составляет $64,4 \pm 2,98\%$ и в группе DD – $66,20 \pm 5,10\%$. Учитывая структурно-временную организацию кроветворной и иммунной системы, можно предположить, что наблюдаемые изменения могут быть связаны с состоянием центральных механизмов регуляции, в том числе и эпифиза как эндогенного синхронизатора циркадианных и сезонных ритмов. При постоянном освещении (LL) или световой депривации (DD) большое значение имеет отсутствие периодичности в световом режиме, играющем важную роль в приспособительных реакциях организма к внешней среде. Кроме того, выявленное нами влияние факторов «пол животных» (11,45 %) и «свет» (14,05 %) на уровень лейкоцитов (рис. 4) свидетельствует о необходимости также учитывать и особенности эндокрино-метаболического статуса, обусловленного столь различными режимами, как LL и DD, и высокой чувствительностью лейкопоэза к эндокринным влияниям [Узенбаева и др., 2006].

Известно, что в системе защитных реакций организма важное место принадлежит нейтрофильным лейкоцитам, обладающим набором биологически активных соединений и ферментов. Среди них большое значение имеет ЩФ – фермент из класса гидролаз. Литературные данные о сдвигах фосфатазной активности на поздних этапах постнатального онтогенеза немногочисленны и довольно противоречивы [Цитохимические..., 1973; Дягилева и др., 2001; Козинец и др., 2001]. Наши исследования показали, что активность ЩФ в лейкоцитах у крыс повышается в процессе старения организма (рис. 7). Степень увеличения с возрастом уровня фосфатазы различается в зависимости от освещенности среды следующим образом. В условиях стандартного режима освещения (LD) она нарастает только у старых крыс (24 месяца). Раньше всего возрастное повышение активности фермента отмечено у крыс при постоянном освещении (LL), при котором уже у 12-месячных крыс она достигает наиболее высоких, по сравнению с другими световыми условиями, величин и

существенно увеличивается в последующие возрастные периоды – у 18- и еще больше – у 24-месячных животных. При световой депривации (DD) возрастная динамика аналогична таковой при LL режиме с той лишь разницей, что интенсивность цитохимической реакции в 12 и 18 месяцев ниже, чем в соответствующей группе при постоянном освещении (рис. 7). Согласно статистическим расчетам, дисперсия активности ЩФ на 27,72 % определялась фактором «возраст» и на 19,42 % – фактором «свет» (рис. 4).

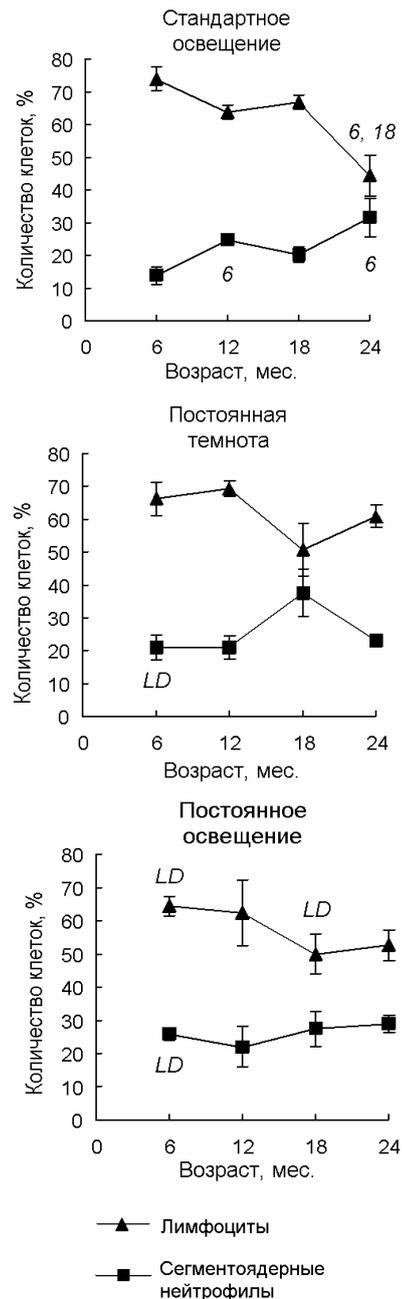


Рис. 6. Возрастная динамика количества лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови крыс при различных режимах освещения. Условные обозначения как на рис. 3

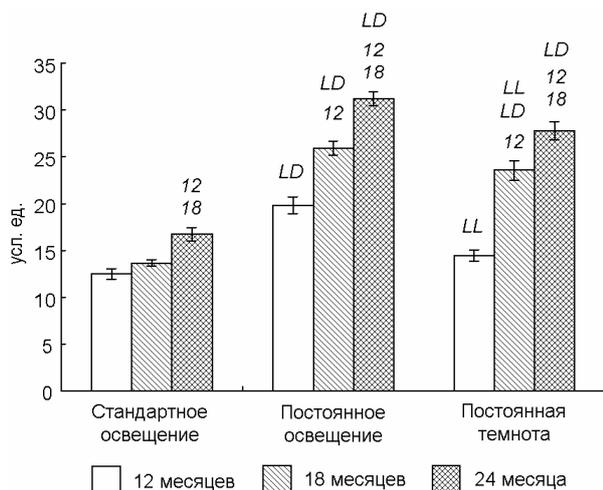


Рис. 7. Влияние световых режимов на активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови крыс различных возрастов

Условные обозначения как на рис. 3–6

Отмеченное нами повышение фосфатазной активности при старении может быть обусловлено патологическими изменениями в организме [Дягилева и др., 2001]. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях установлено, что у лабораторных животных и человека увеличение ее характерно для заболеваний, сопровождающихся воспалительно-деструктивными процессами, и для канцерогенеза [Соловьева и др., 1973; Шубич, Нагоев, 1980]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о негативном влиянии на активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови крыс как постоянного освещения, так и постоянной темноты. По-видимому, неблагоприятным фактором при отсутствии фотопериодизма является более раннее, по сравнению с другими режимами, нарушение гомеостаза организма, которое сопровождается увеличением активности ЩФ в лейкоцитах крови крыс. Нельзя исключить и действие других факторов, в частности гормонов, которые, как известно, оказывают существенное влияние на активность лейкоцитарной ЩФ [Узенбаева и др., 2008].

Выявленные нами эффекты постоянного освещения и постоянной темноты на физиологические параметры могут быть связаны с изменением синтеза мелатонина пинеальной железой. Этот гормон играет существенную роль в регуляции полового созревания, репродуктивных циклов, стрессорной реакции и иммунного ответа [Maestroni, 2001; Guerrero, Reiter, 2002; Nelson, 2004; Esquifino, Pandi-Perumal et al., 2004]. Несмотря на обилие работ о влиянии света, комплексных исследо-

ваний в этой области не проводится, а уделяется внимание какой-либо одной физиологической функции. Однако следует отметить, что, с одной стороны, для синтеза половых стероидных гормонов необходимы активные формы кислорода (АФК), а с другой, метаболические превращения этих гормонов связаны с генерацией АФК. Таким образом, организм вынужден тонко регулировать уровень АФК, поскольку его значительное снижение из-за высокой активности АОФ тормозит процесс полового созревания млекопитающих и одновременно приводит к замедлению процесса старения.

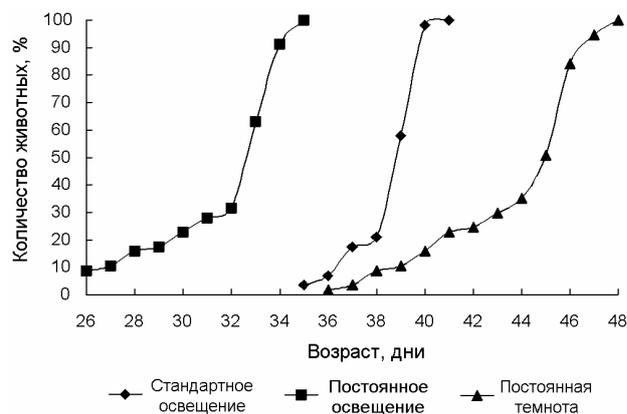


Рис. 8. Влияние световых режимов на динамику полового созревания самцов крыс

Влияние различных режимов освещения на продолжительность жизни самцов крыс

	Световой режим		
	Стандартное освещение (LD)	Постоянное освещение (LL)	Световая депривация (DD)
Количество крыс, шт.	57	50	51
СПЖ, сут	644 ± 34,0	580 ± 35,5	652 ± 32,5
МПЖ, сут	1045	1005	1017
СПЖ последних 10 % крыс, сут	999 ± 11,5	987 ± 13,0	987 ± 13,0

В нашем исследовании установлено, что постоянное освещение, воздействие которого началось с 25-дневного возраста крыс, ускоряло половое созревание самцов, а световая депривация, напротив, замедляла его (рис. 8). При этом у животных в группе LL СПЖ и МПЖ были ниже, а в группе DD СПЖ выше, чем у крыс в стандартных световых условиях (табл.). Кроме того, у самцов в условиях постоянного освещения укорачивались фазы прогрессивного и стабильного роста и отмечалось раннее наступление старческого периода [Vinogradova et al., 2009]. Содержание

крыс при постоянном освещении сопровождалось более ранним развитием доброкачественных и злокачественных новообразований, прежде всего в органах репродуктивной системы, а также различных воспалительных и иных патологических процессов, тогда как световая депривация препятствовала их развитию по сравнению с контрольными особями [Vinogradova et al., 2009].

Заключение

Таким образом, у лабораторных крыс показана взаимосвязь между состоянием антиоксидантной системы, некоторыми параметрами иммунной системы, скоростью полового созревания и продолжительностью жизни. Изменение уровня синтеза мелатонина с помощью постоянного освещения приводит к взаимосвязанным перестройкам в функционировании исследованных физиологических систем. Усиление активности антиоксидантной системы ведет к увеличению продолжительности жизни, но одновременно с этим – к замедлению полового созревания животных и изменению морфо-функциональных свойств лейкоцитов крови. Изменение про/антиоксидантного баланса отражается и на составе иммунокомпетентных клеток в крови, для осуществления функции которых также необходимы активные формы кислорода.

Несмотря на противоположное влияние постоянного освещения и постоянной темноты на синтез мелатонина эпифизом многие эффекты двух режимов совпадают. Отсутствие суточного чередования света и темноты нарушает функционирование только тех физиологических показателей, которые подчинены циркадианной ритмике в организме (активность АОФ, уровень отдельных типов клеток иммунной системы), тогда как изменение параметров, не подчиненных суточным колебаниям (концентрация витаминов, половое созревание и старение), зависит от уровня эпифизарного мелатонина.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение № 8050), РФФИ (№ 12-04-31368), гранта Президента НШ-1642.2012.4, ФЦП ГК № 02.740.11.0700.

Литература

Арушанян Э. Б. Хронофармакология. Ставрополь: СГМА, 2000. 422 с.
Берстон М. Гистохимия ферментов. М.: Мир, 1965. 464 с.

Дягилева О. А., Быкова И. А., Наумова И. Н., Шишина Р. Н., Савенко Т. А., Потапова С. Г., Катанов Н. И., Рогинский В. В., Ипполитов В. П., Соколова М. А., Козинец Г. И. Информативность цитохимических реакций на щелочную фосфатазу и миелопероксидазу для оценки функционального состояния нейтрофилов при ряде заболеваний // Гематология и трансфузиология. 2001. Т. 46, № 4. С. 38–41.

Ильина Т. Н., Руоколайнен Т. Р., Баишникова И. В. Возрастные изменения содержания витаминов А и Е в печени и сердце крыс при различных режимах освещенности и влиянии геропротекторов // Мед. академ. журнал. 2005. Т. 5, № 3, Приложение 7. С. 27–29.

Козинец Г. И., Высоцкий В. В., Погорелов В. М., Еровиченков А. А., Малов В. А. Кровь и инфекция. М.: Триада-фарм, 2001. 456 с.

Коросов А. В., Горбач В. В. Компьютерная обработка биологических данных: метод. пособие. Петрозаводск: ПетрГУ, 2007. 76 с.

Скурихин В. Н., Двинская Л. М. Определение α-токоферола и ретинола в плазме крови сельскохозяйственных животных методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии // Сельскохозяйственная биология. 1989. № 4. С. 127–129.

Соловьева Е. А., Зубрихина Г. И., Кушнарева Н. И., Протасова А. К. Ферментативная активность гранулоцитов периферической крови у больных злокачественными новообразованиями // Вопр. онкол. 1973. Т. 19, № 6. С. 22–24.

Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е. А. Кост. М.: Медицина, 1975. 583 с.

Узенбаева Л. Б., Виноградова И. А., Голубева А. Г., Нюппиева М. Г., Илюха В. А. Влияние мелатонина и эпиталона на состав лейкоцитарной формулы и активность щелочной фосфатазы лейкоцитов крови крыс при разных режимах освещения в онтогенезе // Успехи геронтол. 2008. Т. 21, № 3. С. 394–401.

Узенбаева Л. Б., Виноградова И. А., Голубева А. Г., Чуров А. В., Илюха В. А. Возрастные изменения лейкоцитарной формулы и морфометрических параметров больших гранулярных лимфоцитов крови крыс при различных режимах освещения // Успехи геронтологии. 2006. Вып. 19. С. 79–84.

Цитохимические исследования лейкоцитов. Возрастные колебания цитохимических показателей / Под ред. В. Б. Лецкого. Л., 1973. С. 32–33.

Чазов Е. И., Исаченков В. А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1974. С. 121–155.

Шубич М. Г., Нагоев Б. С. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. М.: Медицина, 1980. 224 с.

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

Albarran M. T., Lopez-Burillo S., Pablos M. I., Reiter R. J., Agapito M. T. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light // J. Pineal Res. 2001. Vol. 30. P. 227–233.

Allegra M., Reiter R. J., Tan D.-X., Gentile C., Tesoriere L., Livrea M. A. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species // J. Pineal Res. 2003. 34. P. 1–10.

Anisimov V. N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // Neuroendocrinol. Lett. 2006. Vol. 27, N 1–2. P. 35–52.

Bears R. F., Sizes I. N. A spectral method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // J. Biol. Chem. 1952. Vol. 195, N 1. P. 133–140.

Calvo J., Boya J. Postnatal evolution of the rat pineal gland: light microscopy // J. Anat. 1984. Vol. 138, N 1. P. 45–53.

Davis F. C., Gorski R. A. Development of hamster circadian rhythms: role of the maternal suprachiasmatic nucleus // J. Comp. Physiol. A. 1988. Vol. 162. P. 601–610.

Esquifino A. I., Pandi-Perumal S. R., Cardinali D. P. Circadian organization of the immune response: A role for melatonin // Clin. Appl. Immunol. Rev. 2004. Vol. 4. P. 423–433.

Guerrero J. M., Reiter R. J. Melatonin immune system relationship // Curr. Top. Med. Chem. 2002. Vol. 2. P. 167–179.

Maestroni G. J. The immunotherapeutic potential of melatonin // Expert Opin. Investig. Drugs. 2001. Vol. 10. P. 467–476.

Misra H. H., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem. 1972. Vol. 247. P. 3170–3175.

Nelson R. J. Seasonal immune function and sickness responses // Trends Immunol. 2004. Vol. 25. P. 187–192.

Pablos M. I., Reiter R. J., Ortiz G. G., Guerrero J. M., Agapito M. T., Ghuang J. I., Sewerynek E. Rhythms of glutathione peroxidase and glutathione reductase in brain of chick, their inhibition by light // Neurochem. Int. 1998. Vol. 32. P. 69–75.

Reppert S. M., Schwartz W. J. Maternal suprachiasmatic nuclei are necessary for maternal coordination of the developing circadian system // J. Neurosci. 1986. Vol. 6. P. 2724–2729.

Reppert S. M., Weaver D. R., Rivkees S. A. Prenatal function and entrainment of a circadian clock // Res. Perinat. Med. 1989. Vol. 9. P. 25–44.

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

Rowe A. S., Kennaway D. J. Melatonin in rat milk and the likelihood of its role in postnatal maternal entrainment of rhythms // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. Vol. 282. P. 797–804.

Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters // Pharmacological Reviews. 2003. Vol. 55, N 2. P. 325–395.

Tomas-Zapico C., Coto-Montes A., Martinez-Fraga J., Rodriguez-Colunga M. J., Tolivia D. Effects of continuous light exposure on antioxidant enzymes, porphyrin enzymes and cellular damage in the Harderian gland of Syrian hamster // J. Pineal Res. 2003. Vol. 34. P. 60–68.

Tuney I., Munoz M. C., Feijoo M., Valdelvira M. E., Munoz-Castaneda J. R., Montilla P. Melatonin effect on renal oxidative stress under constant light exposure // Cell Biochem. Funct. 2003. Vol. 21. P. 35–40.

Vinogradova I. A., Anisimov V. N., Bukalev A. V., Semenchenko A. V., Zabezhinski M. A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rat // Aging. 2009. Vol. 1, N 10. P. 855–865.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хижкин Евгений Александрович

младший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: hizhkin84@mail.ru
тел.: (8142) 573107

Юнаш Виктория Дмитриевна

старший преподаватель кафедры фармакологии,
организации и экономики фармации
с курсами микробиологии и гигиены
медицинского факультета, к. м. н.
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: yunashvd@yandex.ru
тел.: (8142) 769871

Узенбаева Людмила Борисовна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: uzenb@bio.krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

Khizhkin, Evgueny

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

Yunash, Viktoria

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: yunashvd@yandex.ru
tel.: (8142) 769871

Uzenbaeva, Lyudmila

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

Виноградова Ирина Анатольевна

зав. кафедрой фармакологии,
организации и экономики фармации
с курсами микробиологии и гигиены
медицинского факультета, д. м. н.
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: iri89569627@yandex.ru
тел.: (8142) 769871

Илюха Виктор Александрович

зав. лаб. экологической
физиологии животных, д. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: ilyukha@bio.krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

Ильина Татьяна Николаевна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: ilyina@bio.krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

Баранова Юлия Павловна

старший преподаватель кафедры фармакологии,
организации и экономики фармации с курсами
микробиологии и гигиены медицинского факультета
Петрозаводский государственный университет
пр. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: piwitepisma@list.ru
тел.: (8142) 769871

Морозов Артем Владимирович

ведущий биолог
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: artem.morozow@yandex.ru
тел.: (8142) 573107

Vinogradova, Irina

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: iri89569627@yandex.ru
tel.: (8142) 769871

Ilyukha, Victor

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

Ilyina, Tatyana

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

Baranova, Yulia

Petrozavodsk State University
33 Lenin St., 185910 Petrozavodsk,
Karelia, Russia
e-mail: piwitepisma@list.ru
tel.: (8142) 769871

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
tel.: (8142) 573107