

На правах рукописи

ЖУКОВА

Оксана Валентиновна

**РОЛЬ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ
ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И
ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Петрозаводский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты:

Корневский Андрей Валентинович, доктор биологических наук, Федеральное государственное учреждение науки «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», лаборатория межклеточных взаимодействий, ведущий научный сотрудник;

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии медицинского факультета, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 521.103.01 при АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3).

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 521.103.01,

доктор биологических наук, профессор

Людмила Семеновна Козина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Стрессовые влияния могут приводить как к сокращению, так и к увеличению продолжительности жизни организма. Исследования патогенеза старения под действием различных стрессорных факторов показывают, что световое воздействие является одним из регуляторов фотобиологических процессов как у человека, так и у животных. Смена дня и ночи представляет собой внешний фактор, который оказывает влияние на многие физиологические процессы (рост, размножение, двигательная активность, сон и др.) [Анисимов В. Н., 2008].

Известно, что мелатонинергическая система, активность которой изменяется в зависимости от времени суток и уровня освещенности, принимает непосредственное участие в регуляции функций организма [Кветная Т. В. и др., 2005; Рапопорт С. И., Голиченков В. А., 2009; Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н., 2003]. Снижение уровня мелатонина приводит к сокращению продолжительности жизни, развитию возрастной патологии и, как следствие, к преждевременной смерти. В свою очередь, световая депривация, стимулируя функцию эпифиза и увеличивая секрецию мелатонина, обладает противоположным эффектом [Анисимов В. Н., 2008; Брюханов В. М., Зверева А. Я., 2010; Виноградова И. А., Анисимов В. Н., 2012; Hansen J., 2006; Stevens R. G., 2006]. Результаты исследований слепых животных подтверждают данное утверждение [Батурин Д. А. и др., 2004; Arendt J., 1995], в то же время более поздние работы, проведенные в условиях постоянной темноты, не так однозначны. В литературных источниках существуют противоречивые сообщения о связи между уровнем функционирования мелатонинергической системы и световой депривацией [Taría-Osorio A. et al., 2013]. В условиях постоянной темноты отсутствует внешний периодический сигнал, что нарушает цикличность нейрональной активности супрахиазматических ядер гипоталамуса. Однако, в отличие от режима постоянного освещения, в условиях световой депривации циркадианный ритм синтеза эпифизарного мелатонина модифицируется незначительно, сохраняя при этом суточные колебания [Kegami T. et al., 2015; Taría-Osorio A. et al., 2013]. По всей видимости, результаты различных исследований зависят от их длительности, срока действия данного фактора, возможности развития резистентности к постоянной стимуляции темнотой работы эпифиза и присутствия экстрапинеального мелатонина, выработка которого не связана с фотопериодом [Рапопорт С. И., 2012]. Эксперименты многих ученых показывают, что экстрапинеальный мелатонин, синтезируемый в эндометрии, яичниках, плаценте, почках, оказывает действие в месте образования, связываясь с мембранными MT_1 и MT_2 мелатониновыми рецепторами, что указывает на значительную роль мелатонинергической системы в регуляции этих органов [Анисимов В. Н., Виноградова И. А., 2006; Данилов А. Б., Курганова Ю. М., 2013].

В ряде работ показана способность мелатонина замедлять возрастное выключение репродуктивной функции у самок крыс [Виноградова И. А., Чернова И. В., 2006; Корневский А. В. и др., 2013; Хижкин Е. А. и др., 2014], установлено, что световое воздействие в период, предшествующий беременности, приводит к отклонениям в физическом развитии, становлении функции надпочечников, гонад и мозга у потомства [Рыжавский Б. Я. и др., 2009]. Изучение влияния длительной световой депривации, в зависимости от сроков начала воздействия, а также блокатора мелатониновых рецепторов лузиндола на естественное угасание с возрастом репродуктивной функции до настоящего времени не проводилось.

Проблеме старения почек как органа в современной научной литературе уделяется недостаточно внимания. Количество работ, посвященных изучению функционирования старых почек, особенно при воздействии различных факторов среды, ничтожно мало. Известно, что почки обеспечивают поддержание основных констант внутренней среды у животных и человека. Они вовлекаются в реакции организма практически при любом воздействии, так как сами почки тесно связаны и взаимодействуют с различными системами (сердечно-сосудистой, пищеварительной, репродуктивной и др.). Этому органу присуща четкая циркадианная периодичность. Установлено, что в развитии ренального десинхроноза, индуцированного фотопериодом, решающее значение принадлежит нарушению функции шишковидной железы и супрахиазматических ядер гипоталамуса [Пишак В. П. и др., 2013; Зверев Я. Ф., Брюханов В. М., 2006]. В доступной нам литературе отсутствуют данные о влиянии экзогенного мелатонина как агониста мелатониновых рецепторов на показатели основных составляющих почечных функций при старении.

Все вышеперечисленное побудило нас провести экспериментальное исследование с целью выявления особенностей возрастного снижения репродуктивной функции и водно-солевого обмена в условиях физиологической гиперфункции эпифиза (световая депривация), применения мелатонина и лузиндола (агониста и антагониста мелатониновых рецепторов).

Цель исследования

Целью диссертационного исследования явилось изучение участия мелатонинергической системы в регуляции репродуктивной функции и особенностей водно-солевого обмена в процессе старения.

Задачи исследования

В соответствии с указанной целью были сформулированы и последовательно решены следующие задачи:

1. Провести сравнительное изучение возрастных изменений репродуктивной функции, базальной температуры тела и продолжительности жизни самок крыс в условиях повышенной секреции мелатонина (световая

депривация) в зависимости от сроков начала воздействия (с анте- или постнатального периода).

2. Изучить влияние экзогенного мелатонина и блокатора мелатониновых рецепторов лузиндола на продолжительность жизни, овуляторную функцию и базальную температуру тела самок крыс в процессе старения в стандартных условиях освещения, а также воздействие лузиндола на данные показатели в условиях световой депривации (при физиологической стимуляции мелатонинергической системы).

3. Изучить влияние экзогенного мелатонина и световой депривации на продолжительность жизни и возрастные изменения водно-солевого обмена крыс-самцов.

4. Оценить участие мелатонинергической системы в процессах старения репродуктивной функции у самок и водно-солевого обмена у самцов крыс путем физиологической и фармакологической стимуляции или блокады мелатониновых рецепторов.

Научная новизна исследования

Впервые изучено комплексное влияние длительной световой депривации в зависимости от сроков начала воздействия (с анте- и постнатального периода развития) и лузиндола на показатели репродуктивной функции самок крыс при старении.

Установлено, что длительная стимуляция функции эпифиза в условиях постоянной темноты независимо от сроков начала воздействия (с анте- или постнатального периода), как и применение экзогенного мелатонина, замедляет процесс старения репродуктивной функции. Стоит отметить, что воздействие световой депривации (начиная с периода внутриутробного развития) оказывало большее тормозящее действие на показатели овуляторного цикла, по сравнению с самками, помещенными в условия постоянной темноты с рождения.

Получены сведения о том, что продолжительность жизни самок крыс, рожденных в световой депривации, зависит от фотопериодических условий пренатального и постнатального онтогенеза.

В работе впервые проанализированы экспериментальные данные о негативном воздействии лузиндола на эстральный цикл, базальную температуру тела и продолжительность жизни крыс-самок. Установлено, что лузиндол, блокируя МТ_{1,2}-рецепторы, как в условиях световой депривации, так и в стандартных условиях, способствует ускоренному старению репродуктивной системы, сокращению продолжительности жизни и преждевременной смерти животных.

Также показаны возрастные изменения водно-солевого обмена (ионорегулирующая, водо- и азотовыделительная функции почек) самцов крыс в условиях световой депривации или под влиянием экзогенного мелатонина. Результаты данных изменений заключаются в замедлении

наступления возрастных нарушений водно-солевого обмена, что можно объяснить нефропротекторным действием мелатонина.

Научно-практическая значимость работы

Полученные данные дополняют имеющиеся сведения о механизмах старения и функционировании мелатонинергической системы в онтогенезе при изменении световых условий окружающей среды.

Методика оценки влияния постоянной темноты в сочетании с применением агониста или антагониста мелатониновых рецепторов (мелатонина и лузиндола) на показатели репродуктивной функции и водно-солевого обмена в процессе старения является оптимальной и адекватной, что дает возможность экстраполировать полученные выводы на организм человека.

Результаты работы свидетельствуют о неблагоприятном влиянии фармакологической блокады мелатониновых рецепторов лузиндолом на показатели овуляторной функции и продолжительность жизни.

Выявление нефропротекторного эффекта мелатонина свидетельствует о дальнейшей перспективности изучения этого медиатора мелатонинергической системы и одновременно гормона эпифиза для профилактики патологии почек при старении организма.

Внедрение в практику полученных результатов данного экспериментального исследования требует дальнейшей клинической проработки для оценки риска развития возрастной патологии репродуктивной системы при фармакологической блокаде мелатонинергической системы.

Анализ влияния функции мелатонинергической системы на старение организма связан с перспективой развития персонифицированной предиктивной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Содержание самок крыс в условиях постоянной темноты (вне зависимости от сроков начала воздействия) замедляет возрастные изменения большинства показателей репродуктивной функции.
2. Содержание самцов в условиях световой депривации оказывает тормозящее действие на параметры водно-солевого обмена и увеличивает продолжительность жизни.
3. Применение блокатора мелатониновых рецепторов – лузиндола – приводит к нарушению овуляторной функции, ускорению процесса старения репродуктивной системы, сокращению продолжительности жизни самок крыс.
4. Применение агониста мелатониновых рецепторов – экзогенного мелатонина – замедляет процессы старения репродуктивной функции и увеличивает продолжительность жизни самок крыс.

5. Использование агониста мелатониновых рецепторов – экзогенного мелатонина – оказывает геропротекторный эффект на водовыделительную, ионорегулирующую и азотовыделительную функции почек, замедляет процессы старения почечных функций и увеличивает продолжительность жизни самцов крыс.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации издано 40 печатных работ, из них 13 статей, 5 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований; 27 – в виде тезисов докладов. Все результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012–2016 гг. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития»; проекта «Совершенствование и развитие внутрироссийской и международной мобильности аспирантов и молодых научно-педагогических работников ПетрГУ» (2015); гранта РФФИ мол_нр «Конкурс научных проектов, выполняемых молодыми учеными под руководством кандидатов и докторов наук в научных организациях Российской Федерации» (2015, № 15-34-50841); конкурса по геронтологии среди молодых ученых России Геронтологического общества РАН (2016).

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике», посвященной 90-летию со дня рождения академика В. В. Фролькиса (Харьков, 2014); научно-практической конференции с международным участием «Фармакология, физиология и патология почек, мочевыводящих путей и водно-солевого обмена» (Харьков, 2014); всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика АМН СССР А. В. Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике» (СПб., 2014); международном форуме «Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы: стратегия инновационного развития» (Петрозаводск, 2014); международной научной конференции «Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие» (Ростов-на-Дону, 2015); I–V Петербургских международных онкологических форумах «Белые ночи» (СПб., 2015–2019); российской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы возрастной патологии в арктическом регионе: биологические, клинические и социальные аспекты» (Якутск, 2016); симпозиуме «Физиология старения» на XXIII съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, 2017); XVIII всемирном конгрессе по

фундаментальной и клинической фармакологии WCP2018 в Киото (Япония, 2018); III всероссийской научной конференции с международным участием «Проблемы минерального обмена в организме человека на территориях арктической зоны» (Апатиты, 2019); международном студенческом конгрессе (био)медицинских наук – ISCOMS (Нидерланды, 2019); всероссийском форуме с международным участием «Продуктивное долголетие: доказательная медицина и трансдисциплинарный синтез» (Москва, 2019).

Связь с планом НИР

Тема диссертации является составной частью научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

Личный вклад автора

Личный вклад автора в диссертационное исследование состоял в составлении плана работы, проведении экспериментов, статистической обработке и анализе данных, обсуждении полученных результатов работы и написании диссертации. В ходе выполнения работы диссертантом освоены все методики, использованные в диссертации. Автор диссертационного исследования принимала участие в экспериментах, включавших в себя физиологические исследования, различные методы анализа крови и мочи. Результатом проведенных экспериментов являются статьи и тезисы докладов, опубликованные автором в научных изданиях, а также участие с устными докладами на российских и международных конференциях по проблемам геронтологии, фармакологии, физиологии и биологии.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из Обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов исследований и их обсуждения, Заключение, Выводов и Практических рекомендаций. Объем работы составляет 152 страницы. Список литературы содержит 231 источник, в том числе 102 отечественных и 129 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Были проведены серии экспериментов на 225 крысах Вистар (Wistar) собственной разводки, первоначально полученных из питомника лабораторных животных «Пушино». Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды (температура 22 ± 2 °C; относительная влажность 30–70 %); в клетках размером 40 x 60 x 20 см по 10 особей в каждой. Все крысы получали стандартный готовый лабораторный

корм и воду без ограничения. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза (2010/63/EU); «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных» [Белоусов Ю. Б., 2005]; «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [СП 2.2.1.3218-14]; в соответствии с «Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» [Каркищенко Н. Н., 2010]; правилами GLP [ГОСТ 33044-2014].

В эксперименте использованы следующие препараты: лузиндол (N-acetyl-2-benzyl-tryptamine) («Bachem AG»; Швейцария); мелатонин (N-acetyl-5-methoxytryptamine) («Sigma»; США).

В исследовании на крысах было изучено влияние световой депривации в сочетании с применением мелатонина и лузиндола на физиологические возрастные параметры репродуктивной функции и ректальной температуры тела у самок, водно-солевого обмена у самцов, а также продолжительность жизни особей. Опыт проводили до естественной гибели лабораторных животных.

Первая серия экспериментов проведена на потомстве от самок крыс, которые были разделены две группы и в течение беременности содержались в условиях стандартного фиксированного режима освещения (LD; 12 ч. свет (освещенность 750 лк); 12 ч. темнота) и в условиях световой депривации (DD; 24 ч. темнота (освещенность 0–0,5 лк); красный свет включали только для проведения манипуляций с животными, кормления и ухода). Для измерения освещенности помещений использовали люксметр «Ф-107» (Россия). После рождения потомство женского пола от первой группы крыс (LD) разделили на две подгруппы. Первая подгруппа (n = 60) была оставлена в стандартном режиме освещения (LD), а вторая (n = 40) переведена в постоянную темноту (LD/DD). В пятимесячном возрасте самок группы LD рандомизированно разделили на три группы. Животные первой опытной группы (n = 20) получали на протяжении всей последующей жизни ежедневно 5 дней в неделю с питьевой водой в ночное время лузиндол в концентрации 10 мг/л (LD + luz). Самкам второй опытной группы (n = 20) давали мелатонин в дозе 10 мг/л (LD + mel) по схеме аналогично группе LD + luz. Третья группа (n = 20) в ночное время получала питьевую воду в том же объеме и являлась контрольной (LD). Животные, переведенные в условия световой депривации после рождения (LD/DD), в возрасте 5 месяцев были также разделены на две экспериментальные группы. Самкам первой группы (n = 20) давали лузиндол (LD/DD + luz) по схеме, аналогичной группе LD + luz. Крысы второй группы (n = 20) получали питьевую воду и служили группой сравнения (LD/DD).

В следующей серии экспериментов были использованы 105 самцов крыс от самок, содержащихся в стандартном режиме освещения. После

рождения животные были рандомизированно разделены на 2 группы. Первая группа самцов крыс ($n = 70$) осталась в стандартном режиме освещения (750 лк; 12 ч. свет и 12 ч. темнота; LD). Самцов второй группы ($n = 35$) поместили в условия постоянной темноты (LD/DD; 0–0,5 лк). В возрасте 5 месяцев самцы группы LD были также рандомизированно разделены на две группы. Крысам первой группы ($n = 35$) с 5-месячного возраста давали мелатонин по схеме, аналогичной группе самок LD + mel. Вторая группа ($n = 35$) в ночное время получала питьевую воду и рассматривалась в качестве контроля (LD).

В целях исследования определяли показатели овуляторной функции самок и водно-солевого обмена самцов крыс в процессе старения. Изучали динамику продолжительности жизни животных. У самок фиксировали время полового созревания – время открытия влагалища. Раз в три месяца у самок брали влагалищные мазки для определения стадий эстрального цикла, а также для оценки нарушения нормальной цикличности. Параллельно измеряли базальную температуру тела, при этом определяли среднюю температуру без учета фаз эстрального цикла, а также в фазы эструса и диэструса.

Раз в 6 месяцев у самцов собирали кровь и суточную мочу для последующего биохимического исследования. Стандартными методами определяли объем диуреза, содержание креатинина, мочевины, ионов натрия и калия в моче и крови. На основании полученных данных по общепринятым методикам рассчитывали показатели, характеризующие ионорегулирующую, водо- и азотовыделительную функции почек. Рассчитывали среднюю продолжительность жизни всех подопытных животных; среднюю продолжительность жизни последних 10 % максимально проживших крыс; максимальную и минимальную продолжительность жизни.

Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке [Каркищенко Н. Н., 2010; Зайцев В. М. и др., 2006]. Анализ данных проводили в среде интегрированных пакетов статистических программ Statgraph, Excel общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность результатов оценивали по непараметрическому U критерию Уилкоксона – Манна – Уитни и критерию χ^2 Пирсона. Достоверно различающимися признавали значения при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ различия между средними имели тенденцию к достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние световой депривации, лизиндола и экзогенного мелатонина на репродуктивную функцию самок крыс в процессе онтогенеза

Одной из задач экспериментального исследования явилось изучение влияния световой депривации на параметры репродуктивной функции самок крыс. В ходе проведенной работы было выявлено, что условия постоянной темноты оказывают тормозящее действие на показатели овуляторной функции. Так, при изучении влияния световой депривации на динамику

полового созревания самок зафиксировано запаздывание исследуемого показателя вне зависимости от времени начала воздействия (в антенатальный или постнатальный периоды развития) по сравнению с крысами группы контроля. В среднем половозрелость наступила позже у самок группы LD/DD на 4 дня и у самок группы DD на 6 дней; окончание полового созревания зафиксировано в группе LD/DD на 2 дня позже, а в группе DD на 4 дня позже по сравнению с молодыми животными в группе LD.

Изучение особенностей возрастных изменений репродуктивной функции крыс в результате действия световой депривации на разных этапах онтогенеза показало, что имеются отличия в динамике овуляторного цикла (табл. 1). Обнаруженные различия эстрального цикла в раннем онтогенезе по мере взросления особей групп LD/DD и DD сохранялись и у старых животных. К 21-месячному возрасту крысы группы DD имели более «молодые» показатели по количеству длинных эстральных циклов и соотношению нормальных/иррегулярных циклов, в то время как самки группы LD/DD – по средней продолжительности цикла и соотношению эструс/диэструс (рис. 1, а, б). Эти различия объясняют воздействие в разные периоды онтогенеза световой депривации, приводящей к отклонениям в развитии потомства, наблюдаемым вплоть до регрессивного периода жизни. Таким образом, признаки угасания эстральной функции у крыс, находящихся в условиях постоянной темноты, появились достоверно позднее, чем аналогичные изменения в стандартном режиме освещения, и были менее выражены.

Таблица 1

Суммарная оценка влияния лузиндола, мелатонина и световой депривации на показатели репродуктивной функции и продолжительность жизни самок крыс в процессе онтогенеза

Параметр	Стандартное освещение		Световая депривация		
	LD + mel	LD + luz	LD/DD	DD	LD/DD + luz
Время полового созревания	*	*	↓	↓	*
Старение эстральной функции	↓	↑	↓	↓	↓
Базальная температура	↓	↑	↓	↓	↓
Продолжительность жизни	↑	↓	=	=	↓

Примечание. ↑ – увеличение эффекта; ↓ – снижение эффекта; = – нет влияния; * – исследование до приема препарата. LD + mel – стандартное освещение + мелатонин; LD + luz – стандартное освещение + лузиндол; LD/DD – световая депривация с рождения; DD – световая депривация; LD/DD + luz – световая депривация с рождения + лузиндол.

Другой задачей исследования явилось изучение влияния фармакологической стимуляции и блокады мелатониновых рецепторов на снижение показателей репродуктивной функции с возрастом. Так, при изучении эффектов мелатонина была отмечена тенденция к сохранению постоянной длительности эстрального цикла с небольшим увеличением доли коротких циклов (рис. 1, а). Применение мелатонина достоверно

способствовало более позднему появлению отдельных возрастных изменений овуляторного цикла по сравнению с группой контроля. Например, мелатонин вызвал появление длинных и иррегулярных циклов на 3 месяца позже, чем в группе LD (рис. 1, б).

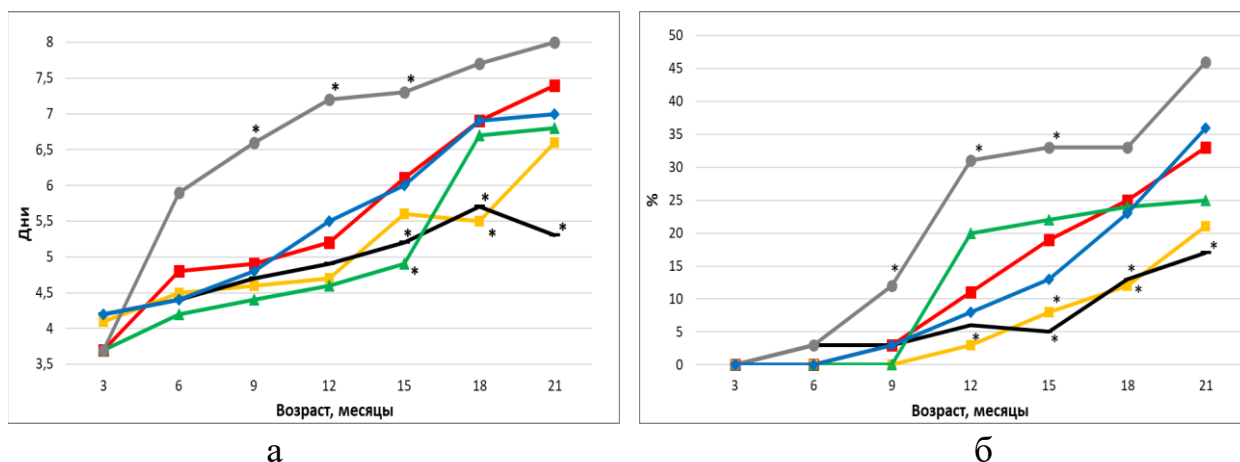


Рис. 1. Продолжительность эстрального цикла (а) и количество иррегулярных циклов (б) у самок крыс: * $p < 0,05$ – различия с показателем в группе LD в соответствующем месяце достоверны (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни) (а); * $p < 0,05$ – различия с показателем в группе LD в соответствующем месяце достоверны (метод χ^2) (б). Красная линия – в стандартном освещении (LD); черная линия – в световой депривации (DD); желтая линия – в световой депривации с рождения (LD/DD); зеленая линия – в стандартном освещении + мелатонин (LD + mel); серая линия – в стандартном освещении + лузиндол (LD + luz); синяя линия – в световой депривации с рождения + лузиндол (LD/DD + luz)

При исследовании показателей эстральной функции у животных группы LD + luz были обнаружены более значительные возрастные изменения репродуктивной системы по сравнению с аналогичными изменениями у крыс контрольной группы. Эти отличия зафиксированы в статистически достоверном увеличении продолжительности овуляторного цикла начиная с возраста 9 месяцев; уменьшении числа коротких и увеличении длинных эстральных циклов (через 1 месяц после начала введения лузиндола); снижении числа регулярных циклов и увеличении иррегулярных; раннем развитии персистирующего эструса по сравнению с группой LD (рис. 1, а, б). По всей видимости, блокада мелатониновых рецепторов, находящихся в гипофизе и гипоталамусе, могла привести к усилению секреции гонадолиберинов и гонадотропинов, в результате чего активация роста и развития фолликулов в яичниках способствовала более длительному выделению эстрогенов и прогестерона и изменению фаз овуляторного цикла. В ходе проведенной работы было выявлено, что блокада мелатониновых рецепторов неблагоприятно влияет на исследуемые показатели, а применение мелатонина наоборот оказывает нормализующее действие. В то же время у особей группы LD/DD + luz подобные изменения не были отмечены, и возрастные изменения овуляторной функции не отличались от таковых у животных группы LD, что указывает на

определенную роль рецепторов мелатонина в регуляции возрастных изменений овуляторной функции.

В наших исследованиях при применении лузиндола в условиях световой депривации, в отличие от групп крыс DD и LD/DD, не выявлено медленного старения репродуктивной системы на фоне гиперфункции эпифиза, что можно объяснить фармакологической блокадой рецепторов мелатонина. Но, поскольку лузиндол имеет больший аффинитет к МТ₂ рецепторам, чем МТ₁ рецепторам, возможно, действие эндогенного мелатонина через МТ₁ или другие (МТ₃, ядерные) рецепторы все-таки сохраняется [Dubocovich M. L. et al., 2010], что также способствует действию мелатонина в качестве гуморального водителя циркадианных ритмов и сохранению ритмических процессов в организме.

Влияние световой депривации, лузиндола и экзогенного мелатонина на динамику температуры тела в процессе онтогенеза

Возрастное снижение средней температуры тела, характерное для стареющего организма, во всех исследуемых группах начиналось к концу второго года жизни, но значения показателей в разные периоды существенно отличались. Так, в группе особей, получающих мелатонин, достоверное снижение средней ректальной температуры отмечено в возрасте 6 месяцев, то есть после месячного применения исследуемого вещества. Затем данный показатель у самок группы LD + mel постепенно увеличивался с возрастом и у зрелых крыс практически не отличался от группы LD. На протяжении всего эксперимента средняя ректальная температура у самок группы LD + mel была либо достоверно ниже, либо имела тенденцию к снижению по сравнению с показателями крыс контрольной группы. Мелатонин в условиях стандартного режима освещения длительно поддерживал физиологическую разницу межфазовых температур и обладал депримирующим воздействием на температуру тела животных, что говорит о его сдерживающем влиянии на развитие возрастной патологии репродуктивной системы и подтверждает возможность коррекции гормоном нарушений эстрального цикла, вызванных десинхронозом [Губин Д. Г. и др., 2006].

У крыс, получающих лузиндол в стандартном режиме освещения, наблюдали статистически значимое увеличение ректальной температуры тела по сравнению с группой контроля в полугодовалом возрасте, то есть после одного месяца приема блокатора мелатониновых рецепторов, а в 9 месяцев жизни данный параметр снизился до значений 3-месячных крыс. В возрасте одного года снова было зафиксировано существенное достоверное увеличение базальной температуры тела у крыс группы LD + luz. Высокие значения ректальной температуры сохранялись до конца исследования. Температура была выше то в фазу эструса по сравнению с диэструсом, то в фазу диэструса по сравнению с эструсом на протяжении всего времени исследования, что указывает на неполноценность функционирования желтого тела в яичниках. При сравнении показателей температуры самок

крыс, получающих лузиндол в стандартном режиме освещения и в условиях световой депривации, зафиксированы разнонаправленные результаты. Это связано с особенностями функционирования мелатонинергической системы в разных условиях освещенности. У особей в группе стандартного освещения влияние мелатонинергической системы было блокировано освещением в дневное время либо фармакологической блокадой – применением лузиндола в ночное время, в то время как у крыс в условиях световой депривации выработка мелатонина сохранялась в дневное время (табл. 1).

Исследование ректальной температуры с учетом фаз эстрального цикла в условиях постоянной темноты у самок групп DD и LD/DD выявило тенденцию к повышению температуры тела в фазу эструса по сравнению с фазой диэструса, кроме показателей 3-месячного возраста, где физиологическая разница температур была сохранена. Вероятно, такое нарушение свидетельствует о неполноценности второй фазы цикла в условиях постоянной темноты.

В таблице 1 представлены обобщенные результаты влияния световой депривации, фармакологической стимуляции и блокады мелатониновых рецепторов на показатели репродуктивной функции и базальной температуры тела с возрастом, полученные в эксперименте.

Влияние световой депривации и экзогенного мелатонина на показатели водно-солевого обмена самцов крыс в процессе онтогенеза

При оценке водовыделительной функции почек у самцов крыс, помещенных в условия световой депривации, отмечено, что значения показателей мочеиспускания у самцов группы LD/DD были больше по сравнению с животными группы контроля. В свою очередь, скорость клубочковой фильтрации с возрастом снижалась аналогично группе LD, но имела более высокие значения. Показатели ионорегулирующей функции почек в условиях постоянной темноты характеризовались гипернатриемией, которая превышала показатели у особей группы контроля. Калийуретическая функция оставалась относительно стабильной. Значения параметров азотовыделительной функции почек с возрастом уменьшались аналогично интактным животным, но не так быстро, что свидетельствует о сохранении азотовыделительной функции с возрастом у крыс группы LD/DD (табл. 2).

У самцов группы LD + mel показатели водовыделительной, ионорегулирующей и азотовыделительной функций почек были близки к данным самцов, помещенных в условия световой депривации, и имели более высокие значения ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными. Таким образом, длительное применение экзогенного мелатонина в условиях стандартного чередующегося режима освещения приводило к более стабильному функционированию почек и водно-солевого обмена с возрастом в сравнении с группой контроля.

В таблице 2 представлены обобщенные результаты влияния световой депривации и фармакологической стимуляции мелатониновых рецепторов на

показатели водовыделительной, ионорегулирующей и азотовыделительной функций почек, полученные в эксперименте.

Таблица 2

Суммарная оценка влияния мелатонина и световой депривации на показатели водно-солевого обмена и продолжительность жизни самцов крыс в процессе онтогенеза

Показатель	Стандартное освещение + мелатонин (LD + mel)	Световая депривация (LD/DD)
Оценка водовыделительной функции		
Диурез (V)	↑	↑
Концентрация креатинина в крови (P _{cr})	↑	↑
Концентрация креатинина в моче (U _{cr})	=	=
Концентрационный индекс креатинина (U/P _{cr})	=	=
Клиренс креатинина (C _{cr})	↑	↑
Экскреция креатинина (E _{cr})	↑	↑
Оценка ионорегулирующей функции		
Концентрация ионов натрия в крови (P _{Na})	↑	↑
Концентрация ионов натрия в моче (U _{Na})	=	=
Концентрационный индекс ионов натрия (U/P _{Na})	↑	↑
Клиренс ионов натрия (C _{Na})	↑	↑
Экскреция ионов натрия (E _{Na})	↑	↑
Концентрация ионов калия в крови (P _K)	↑	↑
Концентрация ионов калия в моче (U _K)	=	=
Концентрационный индекс ионов калия (U/P _K)	↑	↑
Клиренс ионов калия (C _K)	=	=
Экскреция ионов калия (E _K)	↑	↑
Натрий-калиевый коэффициент в крови (Na/K _{pl})	↑	=
Натрий-калиевый коэффициент в моче (Na/K _{ur})	=	=
Оценка азотовыделительной функции		
Концентрация мочевины в крови (P _{ur})	=	=
Концентрация мочевины в моче (U _{ur})	↑	↑
Концентрационный индекс мочевины (U/P _{ur})	=	=
Клиренс мочевины (C _{ur})	↑	↑
Экскреция мочевины (E _{ur})	↑	↑
Продолжительность жизни	↑	↑

Примечание. ↑ – увеличение эффекта; ↓ – снижение эффекта; = – нет влияния.

Влияние условий световой депривации, лизиндола и мелатонина на продолжительность жизни самок и самцов крыс

Установлено, что у животных группы LD + luz показатели продолжительности жизни в среднем на 20 % снижены в сравнении с группой контроля. Так, средняя продолжительность жизни (СПЖ) была на 21,7 % меньше данного показателя у интактных животных. Максимальная продолжительность жизни (МаксПЖ) и минимальная продолжительность жизни (МинПЖ) также уменьшены по сравнению с группой LD на 19,4 и 25,5 % соответственно ($p < 0,05$). СПЖ последних 10 % крыс была

достоверно ниже группы контроля на 19,9 % (табл. 1). СПЖ особей группы LD + mel достоверно увеличилась на 24,4 % по сравнению с группой контроля, минимальная продолжительность жизни была также увеличена на 52,5 % ($p < 0,05$). МаксПЖ и СПЖ последних 10 % крыс повысилась незначительно – на 2,9 и 7,5 % соответственно в сравнении с интактными животными. Таким образом, введение лузиндола значительно уменьшало выживаемость крыс; введение мелатонина увеличивало этот показатель по сравнению с крысами контрольной группы. При этом отличия в динамике смертности между самками контрольной и опытных групп наблюдали после 13 месяцев жизни (рис. 2, а).

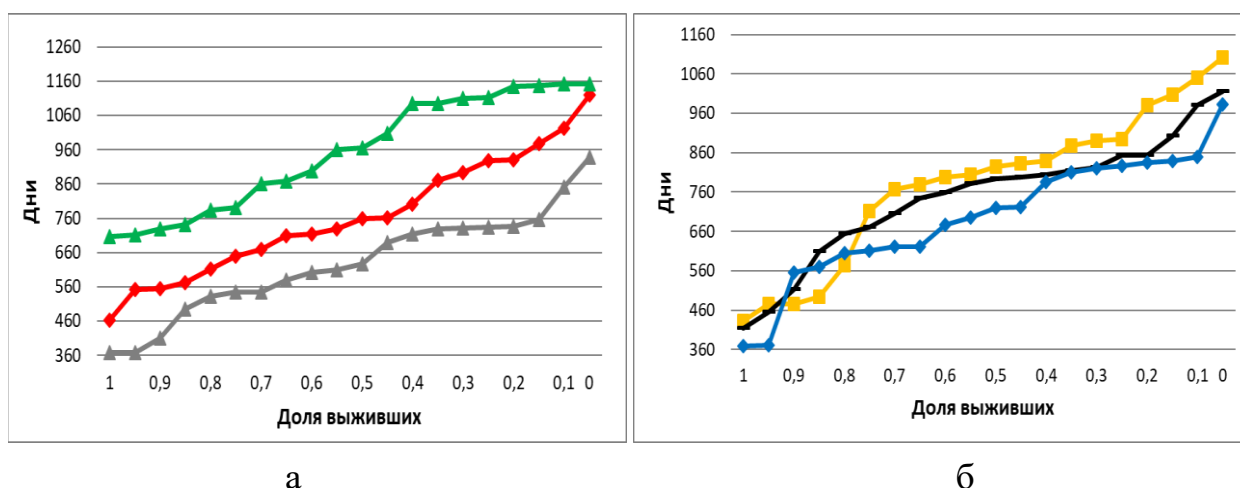


Рис. 2. Кривые выживаемости самок крыс в стандартном режиме освещения (а) и световой депривации (б). Красная линия – в стандартном освещении (LD); зеленая линия – в стандартном освещении + мелатонин (LD + mel); серая линия – в стандартном освещении + лузиндол (LD + luz) (а). Черная линия – в световой депривации (DD); желтая линия – в световой депривации с рождения (LD/DD); синяя линия – в световой депривации с рождения + лузиндол (LD/DD + luz) (б)

У особей группы LD/DD, достоверных различий в изучаемых параметрах, характеризующих продолжительность жизни, с группой LD не наблюдали. Незначительное увеличение СПЖ на 2,1 % и средней продолжительности жизни последних 10 % крыс на 0,5 %, а также уменьшение МинПЖ на 6,9 % и МаксПЖ на 1,63 % по сравнению с самками, находящимися в стандартном режиме освещения, существенно не отражались на динамике смертности и выживаемости. Средняя, минимальная и максимальная продолжительность жизни крыс группы DD была на 4,5; 4,6 и 8,6 % меньше по сравнению с группой LD/DD. СПЖ последних 10 % крыс также сокращалась (рис. 2, б). Средняя продолжительность жизни крыс группы LD/DD + luz была меньше на 12,5 % показателей группы LD/DD, а МинПЖ, МаксПЖ и СПЖ последних 10 % крыс достоверно уменьшились на 17,1; 12,2 и 17,6 % соответственно. Результаты, которые были получены в нашей работе, согласуются с данными исследований других авторов о влиянии циркадианных ритмов [Froy O., 2011], о геропротекторном эффекте экзогенного мелатонина [Виноградова И. А. и др., 2007; Донцов В. И. и др.,

2017; Barcelo P. et al., 2016], а также о воздействии световой депривации [Виноградова И. А. и др., 2014] на продолжительность жизни и старение.

У самцов группы LD + mel СПЖ была больше лишь на 1,5 %, а минимальная и максимальная продолжительность жизни существенно увеличились на 32,1 и 18,7 % соответственно ($p < 0,05$), в свою очередь, СПЖ последних 10 % крыс достоверно возросла на 16,4 % по сравнению с показателями группы LD (табл. 3). В группе LD/DD средняя продолжительность жизни была больше на 6,5 %. МинПЖ и МаксПЖ имели тенденцию к увеличению и стали на 7,4 и 1,3 % выше, а СПЖ последних 10 % крыс выше на 3,3 % в сравнении с группой LD.

Таблица 3

Влияние световой депривации и экзогенного мелатонина на продолжительность жизни самцов крыс

Световой режим	МинПЖ (сутки)	СПЖ (сутки)	МаксПЖ (сутки)	СПЖ последних 10% крыс (сутки)
LD	393	752,4 ± 209,9	1004	983,5 ± 15,2
LD + mel	519 (+126 дней) ⁺	763,3 ± 205,9	1192 (+188 дней) ⁺	1145 ± 89,4*
LD/DD	422 (+29 дней)	801,6 ± 162,7	1017 (+13 дней)	1016 ± 1,2

Примечание. * $p < 0,05$ – различия с показателем в группе LD достоверны (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни); ⁺ $p < 0,05$ – различия по сравнению с показателем в группе LD (метод χ^2). МинПЖ – минимальная продолжительность жизни; МаксПЖ – максимальная продолжительность жизни; СПЖ – средняя продолжительность жизни. LD – стандартное освещение; LD + mel – стандартное освещение + мелатонин; LD/DD – световая депривация.

Таким образом, применение экзогенного мелатонина у крыс-самцов значительно увеличивало максимальную продолжительность жизни и среднюю продолжительность жизни последних 10 % крыс, что соответствует литературным данным [Виноградова И. А. и др., 2008; Jagota A., Mattam U., 2017]. Напротив, содержание животных в условиях световой депривации увеличивало среднюю и максимальную продолжительность жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участие мелатонинергической системы не только в процессах организации биологических хроноритмов, но и в регуляции различных функций организма становится все более и более очевидным. Механизм биологической регуляции основан на координированном функциональном взаимодействии между эндокринной и нервной системами с общим типом восприятия и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Учитывая это обстоятельство, представляется возможным объединить исследования по влиянию мелатонинергической системы на репродуктивную функцию и водно-солевой обмен в процессе онтогенеза.

Данные, представленные в работе, указывают на выраженные отличия в функционировании мелатонинергической системы под влиянием

различных факторов. В процессе старения, как и при фармакологической блокаде мелатониновых рецепторов, участие мелатонина в регуляции физиологических функций организма снижается. При старении это происходит за счет уменьшения синтеза и секреции мелатонина; при применении лузиндола – за счет конкурентной блокады данного вещества с мелатонином за связь с рецепторами. В итоге уменьшение стимуляции мелатониновых рецепторов как за счет снижения концентрации мелатонина, так и за счет блокады рецепторов приводит к нарушениям хроноритма различных органов и систем организма, ускорению процессов старения, а в результате – к уменьшению продолжительности жизни.

В данной работе по выявлению эффектов длительной световой депривации в различные этапы онтогенеза, влиянию мелатонина и лузиндола на возрастные изменения репродуктивной системы и старение почек экспериментальной моделью явились крысы, поскольку у данных животных циркадный ритм секреции мелатонина идентичен ритму секреции человека и так же претерпевает выраженное возрастное снижение. Метод исследования, который был использован нами, является адекватным и предполагает длительное наблюдение за животными от рождения до смерти. Такой способ предоставляет возможность корректно сравнивать возрастные изменения функций организма в разных опытных группах. Применение лузиндола и мелатонина (блокатора и миметика мелатониновых рецепторов) на протяжении всей жизни животных позволило оценить участие мелатонинергической системы в регуляции эстрального цикла и водно-солевого обмена.

Результаты данных исследований показывают, что длительное воздействие световой депривации (в качестве физиологического стимулятора функции эпифиза) оказывает тормозящее действие на возрастные изменения овуляторной функции, базальной температуры тела, ионорегулирующей, водовыделительной и азотовыделительной функций почек, а также приводит к увеличению средней продолжительности жизни.

При применении блокатора мелатониновых рецепторов лузиндола наблюдается нарушение репродуктивной функции, что способствует ускоренному старению и сокращению жизни. Эффективным средством замедления старения почечных функций и репродуктивной системы показал себя мелатонин. При применении данного препарата наблюдается не только его геропротекторный эффект относительно данных функций, но и увеличение продолжительности жизни животных.

ВЫВОДЫ

1. В условиях световой депривации (физиологической стимуляции функционирования мелатонинергической системы) у самок крыс наблюдаются задержка полового созревания, замедление развития возрастных нарушений репродуктивной системы, более позднее снижение базальной температуры тела. Данные изменения менее выражены, если особи

помещены в условия постоянной темноты после рождения, что связано с тем, что в пренатальном периоде световой сигнал переходит от матери к плоду, поэтому отсутствие нормального чередования света и темноты приводит к изменениям показателей у потомства. Достоверного увеличения средней и максимальной продолжительности жизни, средней продолжительности жизни последних 10 % крыс по сравнению с крысами-самками группы контроля не установлено.

2. Содержание самцов крыс в условиях световой депривации (физиологической стимуляции функционирования мелатонинергической системы) сопровождается замедлением возрастных нарушений водовыделительной, азотовыделительной и ионорегулирующей функций почек, увеличением средней и максимальной продолжительности жизни, средней продолжительности жизни последних 10 % крыс.

3. Блокада мелатониновых рецепторов лузиндолом в стандартных условиях освещения приводит к нарушению упорядоченности биологических процессов у самок крыс и развитию возрастной патологии репродуктивной системы: ускорению процесса старения овуляторной функции, повышению базальной температуры тела, нарушению физиологической разницы межфазовых температур; а также к сокращению средней, минимальной, максимальной продолжительности жизни и средней продолжительности жизни последних 10 % крыс.

4. Блокатор мелатониновых рецепторов лузиндол в условиях световой депривации оказывает нивелирующее действие на позитивное влияние постоянной темноты на показатели репродуктивной системы и продолжительность жизни самок крыс. Физиологические параметры (эстральный цикл, базальная температура тела, средняя, минимальная и максимальная продолжительность жизни, средняя продолжительность жизни последних 10 % крыс) приближены к значениям особей в условиях стандартного режима освещения.

5. Гормон эпифиза и стимулятор мелатониновых рецепторов мелатонин оказывает нормализующее влияние на большинство показателей эстрального цикла и водно-солевого обмена у животных в стандартных условиях освещения: приводит к замедлению процессов старения репродуктивной системы; возрастного снижения базальной температуры тела, а также к стабилизации физиологической разницы межфазовых температур у самок, водо-, азотовыделительной и ионорегулирующей функций почек у самцов и увеличению продолжительности жизни.

6. Методика комплексной оценки влияния световой депривации, антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола и агониста мелатониновых рецепторов мелатонина позволила с большой степенью надежности изучить эффекты мелатонинергической системы на продолжительность жизни, развитие возрастных изменений репродуктивной системы и водно-солевого обмена у крыс с регистрацией в течение жизни

физиологических параметров (эстральный цикл; базальная температура тела; показатели ионорегуляции, азотовыделения и водовыделения).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исходя из полученных результатов, указывающих на нарушение репродуктивной функции, сокращение продолжительности жизни у самок крыс под действием лузиндола, рекомендуется дальнейшее изучение антагонистов мелатониновых рецепторов в эксперименте для понимания участия мелатонинергической системы в процессах старения и выявления факторов риска преждевременной смерти.

2. При идентификации факторов, замедляющих процессы старения, следует учитывать роль мелатонинергической системы (функциональную активность, характер, степень и длительность изменений), что позволит усилить индивидуальность и профилактическую направленность при составлении методических рекомендаций по профилактике ускоренного старения в группах повышенного риска и улучшить отдаленный прогноз и качество жизни пожилых людей.

3. Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе обучающихся на кафедрах геронтологии и гериатрии, фармакологии, физиологии и патофизиологии вузов РФ.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору И. А. Виноградовой за переданные знания и опыт, терпение, понимание и всестороннюю помощь в подготовке данной работы. Автор благодарит коллектив кафедры фармакологии, организации и экономики фармации Петрозаводского государственного университета; руководителя научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора В. Н. Анисимова; сотрудников лаборатории экологической физиологии животных Института биологии Карельского научного центра РАН за ценную профессиональную помощь и научные советы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ***Статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ***

1. Влияние световой депривации и лузиндола на овуляторную функцию крыс / Е. С. Обухова, О. В. Жукова, Е. А. Хижкин, И. А. Виноградова, В. А. Илюха // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30. – № 4. – С. 529–533.
2. Лузиндол ускоряет старение эстральной функции у самок крыс / О. В. Жукова, Е. С. Обухова, Е. А. Хижкин, В. А. Илюха, И. А. Виноградова // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – № 2. – С. 279–285.
3. Овуляторная функция крыс в условиях блокады мелатониновых рецепторов / О. В. Жукова, Е. С. Обухова, Е. А. Хижкин, М. Л. Тындык, И. А. Виноградова // Ученые записки Петрозаводского государственного университета: серия «Естественные и технические науки». – 2015. – № 8. – С. 98–104.
4. Перспективы внедрения пептида ALA-GLU-ASP-GLY с целью профилактики возрастной патологии при десинхронозе / И. А. Виноградова, А. И. Горанский, О. В. Жукова // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30 – № 6. – С. 19–20.
5. Роль постоянного освещения в различные периоды постнатального онтогенеза в развитии патологии и смертности крыс-самцов / Ю. П. Матвеева, О. В. Жукова, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, А. В. Букалев, И. А. Виноградова // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31. – № 5. – С. 641–647.

Статьи в прочих журналах

6. Виноградова, И. А. Возрастная динамика ионорегулирующей функции почек самцов крыс в условиях световой депривации / И. А. Виноградова, О. В. Жукова, А. И. Горанский // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2019. – № 3 (11). – С. 5–12.
7. Виноградова, И. А. Роль мелатонинергической системы в регуляции старения / И. А. Виноградова, А. И. Горанский, О. В. Жукова // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова. – Воронеж, 2017. – С. 1670–1672.
8. Виноградова, И. А. Старение, возрастная патология и мелатонинергическая система / И. А. Виноградова, А. И. Горанский, О. В. Жукова // Проблемы геронтологии в условиях проживания в преарктическом регионе : сборник статей всероссийской научной конференции «Серебряный возраст» : проблемы геронтологии в условиях проживания в преарктическом регионе. – Архангельск, 2016. – С. 35–37.
9. Влияние светового режима на диурез и ионорегулирующую функцию почек / А. И. Горанский, И. А. Виноградова, О. В. Жукова, Т. Н. Хилков, Ю. П. Матвеева // Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы : стратегия инновационного развития: материалы международного форума. – Петрозаводск, 2014. – С. 18–20.

10. Жукова, О. В. Влияние световой депривации и мелатонина на водовыделительную функцию почек самцов крыс / О. В. Жукова, И. А. Виноградова, А. И. Горанский // Человек на Севере: системные механизмы адаптации : сборник научных трудов. – Магадан, 2019. – Т. 3 – С. 88–95.

11. Овуляторная функция крыс в условиях световой депривации / Е. С. Обухова, О. В. Жукова, Е. А. Хижкин, И. А. Виноградова // Современная медицина: от фундаментальной науки к клинической практике : сборник научных статей сотрудников Петрозаводского государственного университета. – Киров, 2014. – С. 202–207.

12. Световое загрязнение – один из ведущих факторов преждевременного старения / О. В. Жукова, Т. А. Лотош, И. А. Виноградова, В. Д. Юнаш, Ю. П. Матвеева, В. Н. Анисимов // Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие : материалы четвертой международной конференции, посвященной 100-летию ЮФУ / Южный федеральный университет. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 222–228.

13. Связь между сезоном рождения, длительностью фотопериода и массой тела / Ю. П. Матвеева, О. В. Жукова, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова // Современная медицина: XXI век. – Петрозаводск, 2015. – С. 74–78.

Тезисы докладов

14. Анализ влияния светового освещения в различные периоды развития онтогенеза на развитие новообразований у самок крыс / И. А. Виноградова, О. В. Жукова, Т. А. Лотош, Ю. П. Матвеева, В. Д. Юнаш // Белые ночи – 2016 : сборник научных работ II Петербургского онкологического форума. – Москва, 2016. – С. 345–346.

15. Влияние блокатора мелатониновых рецепторов на продолжительность жизни самок крыс / И. А. Виноградова, О. В. Жукова, Е. А. Хижкин, В. А. Илюха // Продуктивное долголетие: проблемы и прогнозы : труды Всероссийского форума с международным участием «Продуктивное долголетие: доказательная медицина и трансдисциплинарный синтез». – Москва, 2019. – С. 18–19.

16. Влияние мелатонина и синтетического пептида эпифиза на психоэмоциональную и двигательную функцию самцов крыс / О. В. Жукова, И. А. Виноградова, Ю. П. Матвеева, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, А. И. Горанский // Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы : стратегия инновационного развития: материалы международного форума. – Петрозаводск, 2014. – С. 28–30.

17. Влияние мелатонинергической системы на старение репродуктивной функции / О. В. Жукова, Е. С. Обухова, Е. А. Хижкин, В. А. Илюха, И. А. Виноградова // Белые ночи – 2018 : сборник научных работ IV Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 39.

18. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на заболеваемость и смертность у самок крыс в условиях освещения Карелии / В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова, Ю. П. Матвеева, Т. А. Лотош, О. В. Жукова // Сборник материалов XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» : тезисы докладов. – Москва: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2015. – С. 288.

19. Влияние постоянного освещения на показатели продолжительности жизни крыс-самцов / Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова, О. В. Жукова // Программа и материалы научно-практической конференции и школы с международным участием «Современные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике», посвященной 90-летию со дня рождения академика В. В. Фролькиса. – Киев, 2014. – С. 52–53.

20. Влияние фармакологической блокады мелатониновых рецепторов на овуляторную функцию самок крыс в условиях световой депривации / О. В. Жукова, И. А. Виноградова, Е. С. Обухова, Е. А. Хижкин, В. А. Илюха // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Москва, 2018. – С.84.

21. Динамика двигательной и психоэмоциональной активности у крыс в зависимости от световых режимов и применения синтетического пептида эпифиза мелатонина / О. В. Жукова, Ю. П. Матвеева, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, А. И. Горанский, И. А. Виноградова // Тезисы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 76–77.

22. Жукова, О. В. Влияние лузиндола на динамику базальной температуры тела самок крыс / О. В. Жукова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – Москва, 2020. – С. 11.

23. Жукова, О. В. Динамика полового созревания в условиях световой депривации / О. В. Жукова, Е. С. Обухова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 195–196.

24. Изменение овуляторной функции крыс при применении лузиндола / И. А. Виноградова, О. В. Жукова, Т. А. Лотош, Ю. П. Матвеева, В. Д. Юнаш // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2016. – С. 232.

25. Новообразования при аутопсии у самцов крыс в различных световых режимах / О. В. Жукова, Ю. П. Матвеева, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова // Белые ночи – 2017 : сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 58–59.

26. Овуляторная функция самок крыс при воздействии лузиндола и световой депривации / О. В. Жукова, Е. С. Обухова, Ю. П. Матвеева, Т. А.

Лотош, В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова // XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 4–5.

27. Развитие возрастной патологии и продолжительность жизни в зависимости от начала воздействия постоянного освещения / Т. А. Лотош, О. В. Жукова, В. Д. Юнаш, Ю. П. Матвеева, И. А. Виноградова // Проблемы возрастной патологии в Арктическом регионе: биологические, клинические и социальные аспекты : сборник тезисов, статей российской научно-практической конференции с международным участием. – Якутск, 2016. – С. 148–150.

28. Репродуктивная функция самок крыс в условиях световой депривации / И. А. Виноградова, Е. А. Хижкин, Е. С. Обухова, О. В. Жукова, Е. Е. Максимчук // Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы: стратегия инновационного развития : материалы международного форума. – Петрозаводск, 2014. – С. 15–16.

29. Роль естественного освещения Северо-Запада России в развитии новообразований / Ю. П. Матвеева, О. В. Жукова, В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова // Успехи молекулярной онкологии. – Москва, 2019. – Т. 6 – №4. – С.82–83.

30. Роль мелатонина в онкогенезе у самцов крыс в условиях светового экспериментального моделирования / И. А. Виноградова, Ю. П. Матвеева, А. И. Горанский, О. В. Жукова, В. Д. Юнаш // Белые ночи – 2019 : сборник научных работ V Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 164–165.

31. Роль светового режима в ионорегулирующей функции почек / А. И. Горанский, И. А. Виноградова, О. В. Жукова, Т. Н. Хилков, Ю. П. Матвеева // Фармакология, физиология и патология почек, мочевыводящих путей и водно-солевого обмена : тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием и школой молодых ученых. – Харьков, 2014. – С. 30–32.

32. Световой десинхроноз как фактор канцерогенеза / И. А. Виноградова, В. Д. Юнаш, О. В. Жукова, Ю. П. Матвеева // Евразийский онкологический журнал. – Минск, 2020. – Т. 8. – №2. – С.788–789.

33. Световой десинхроноз как фактор риска преждевременного старения / И. А. Виноградова, В. А. Илюха, В. Д. Юнаш, Е. А. Хижкин, Т. А. Лотош, Ю. П. Матвеева, О. В. Жукова, В. Н. Анисимов // Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. – АСТА NATURAE (Спецвыпуск). – Сочи; Дагомыс, 2016. – Т. 1. – С. 125–126.

34. Синтетический пептид эпифиза замедляет развитие метаболического синдрома у крыс в условиях нарушенного циркадианного ритма / И. А. Виноградова, Ю. П. Матвеева, В. Д. Юнаш, Т. А. Лотош, О. В. Жукова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии». – Харьков, 2014. – С. 35–36.

35. Спонтанные опухоли у самок крыс при различных световых режимах: роль пептида Ala-Glu-Asp-Gly / И. А. Виноградова, Ю. П. Матвеева, В. Д. Юнаш, А. И. Горанский, О. В. Жукова // Белые ночи – 2019 : сборник научных работ V Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 162–163.

36. Сравнительный анализ влияния постоянного освещения на онкогенез в возрастном аспекте / Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, О. В. Жукова, Ю. П. Матвеева, А. В. Букалев, И. А. Виноградова // Белые ночи – 2015 : 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием : сборник тезисов. – Москва : МЕДИ Экспо, 2015. – С. 460–461.

37. Эстральная функция самок крыс в условиях блокады мелатониновых рецепторов лузиндолем / О. В. Жукова, Ю. П. Матвеева, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2017. – С. 7.

38. Участие мелатонинергической системы в профилактике рака и старения при световом десинхронозе / И. А. Виноградова, А. И. Горанский, О. В. Жукова, Ю. П. Матвеева, В. Д. Юнаш // Белые ночи – 2019 : сборник научных работ V Петербургского международного онкологического форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 85–86.

39. Change of the ovulatory function of the rats under the influence of the pharmacological blockade of melatonin receptors / O. V. Zhukova, I. A. Vinogradova, E. S. Obukhova, E. A. Hizhkin, V. A. Ilyukha // 18th World congress of basic and clinical pharmacology WCP2018. – Kyoto, 2018. – С. 1.

40. Zhukova, O. V. Pharmacological blockade of the receptors of melatonin and its effect on ovulatory function in female rats under conditions of light deprivation / O. V. Zhukova, I. A. Vinogradova // ISCOMS-2019. – Netherlands, 2019. – С. 1.

УКАЗАТЕЛЬ ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения // СПб.: Наука. 2008. Т.1. 468 с.; *Анисимов В. Н., Виноградова И. А.* Световой режим, мелатонин и риск развития рака // Вопросы онкологии. 2006. Т. 53. С. 491–498; *Батурич Д. А. и др.* Влияние световой депривации на показатели гомеостаза, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у трансгенных мышей HER-2/neu // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50. № 3. С. 332–338; *Белослов Ю. Б.* Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации // М.: Рос. общество клин. исследований. 2005. 156 с.; *Брюханов В. М., Зверева А. Я.* Роль почки в регуляции суточных ритмов организма // Нефрология. 2010. Т. 14. № 3. С. 17–31; *Виноградова И. А., Анисимов В. Н.* Световой режим, препараты эпифиза, старение и продолжительность жизни. Hamburg: LAP LAMBERT Academic Publishing. 2012. 432 с.; *Виноградова И. А. и др.* Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20. № 4. С.40–47; *Виноградова И. А. и др.* Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самцов крыс // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. № 1. С. 70–77; *Виноградова И. А. и др.* Световое загрязнение, десинхроноз и старение: состояние проблемы и пути решения // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 2. С. 265–268; *Виноградова И. А., Чернова И. В.* Влияние светового режима на возрастную динамику эстральной функции и уровня пролактина в сыворотке крови у крыс // Успехи геронтологии. 2006. № 19. С. 60–65; *Губин Д. Г. и др.* Влияние фотопериодизма на циркадианные ритмы некоторых физиологических процессов. Роль мелатонина // Эл. научно-обр. вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 5. С. 210–211; *Данилов А. Б., Курганова Ю. М.* Мелатонин – уникальная молекула? // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 2. С. 26–31; *Донцов В. И. и др.* Перспективные геропротекторы человека и млекопитающих // Биохимия. 2017. Т. 82. № 12. С. 1883–1888; *Зайцев В. М. и др.* Прикладная медицинская статистика // СПб. 2006. 432 с.; *Зверев Я. Ф., Брюханов В. М.* Влияние циркадианных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс // Нефрология. 2006. Т. 10. № 2. С. 77–80; *Каркищенко Н. Н.* Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях // М.: Профиль. 2010. 358 с.; *Кветная Т. В. и др.* Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: ДЕАН. 2005. 142 с.; *Корневский А. В. и др.* Защитное влияние мелатонина и эпиталона на гипоталамическую регуляцию репродуктивной функции самок крыс в модели ее преждевременного старения и на эстральные циклы стареющих животных при различных режимах освещения // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26. № 2. С. 263–274; *Пишак В. П. и др.* Мелатонин и ритм функций почек // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т. 15. № 1–

4. С. 205–208; *Рапопорт С. И.* Мелатонин: перспективы применения в клинике. М.: ИМА-ПРЕСС. 2012. 176 с.; *Рапопорт С. И., Голиченков В. А.* Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика. 2009. 99 с.; *Рыжавский Б. Я. и др.* Влияние численности пометов у крыс на показатели развития мозга, гонад и надпочечников // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 1. С. 85–87; *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука. 2003. 223 с.; *Хижкин Е. А. и др.* Воспроизводство и половое созревание лабораторных крыс в условиях постоянной темноты // Труды Карельского научного центра РАН. 2014. №5. С. 200–206; *Arendt J.* Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman and Hall. 1995. 17 p.; *Barcelo P. et al.* Comparing the Behavioural Effects of Exogenous Growth Hormone and Melatonin in Young and Old Wistar Rats // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. Article ID 5863402. P. 1–17; *Dubocovich M. L. et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G-protein-coupled melatonin receptors // *Pharmacol. Rev.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 343–380; *Froy O.* Circadian rhythms, aging, and life span in mammals // *Physiology.* 2011. № 26. P. 225–235; *Hansen J.* Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark // *Cancer Causes Control.* 2006. Vol. 17. № 4. P. 531–537; *Ikegami T. et al.* Ultradian oscillation in expression of four melatonin receptor subtype genes in the pineal gland of the grass puffer, a semilunar-synchronized spawner, under constant darkness // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 30. P. 1–10; *Jagota A., Mattam U.* Daily chronomics of proteomic profile in aging and rotenone-induced Parkinson's disease model in male Wistar rat and its modulation by melatonin // *Biogerontology.* 2017. Vol. 18. № 4. P. 615–630; *Stevens R. G.* Artificial Lighting in the Industrialized World: Circadian Disruption and Breast Cancer // *Cancer Causes & Control.* 2006. Vol. 17. № 4. P. 501–507; *Tapia-Osorio A. et al.* 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.