

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 599.323.42:591.147.5:591.542(470.2)

Влияние фотопериодических условий Северо-Запада России и экзогенного мелатонина на физиолого-биохимические показатели сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*)**Е.П. Антонова*, В.А. Илюха, С.Н. Калинина***Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,
Россия, 185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11***e-mail: antonova88ep@mail.ru*

Проведено исследование специфического влияния фотопериодических условий Северо-Западного ФО России (Республика Карелия, г. Петрозаводск) и экзогенного мелатонина на массу тела и физиолого-биохимические показатели крови самцов и самок сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*). Животные были разделены на 2 группы: контроль (LD: 12 ч свет/12 ч темнота) и опыт (NL: снижение продолжительности световой фазы дня от 19:36/4:24 до 12/12, характерное для Республики Карелия в период с 25.06.18 до 25.09.18). Каждая группа была поделена на 2 подгруппы: хомяки 1-й подгруппы получали питьевую воду без мелатонина (LD, NL), 2-й – на ночь мелатонин (100 мкг/животное) (LD+mel, NL+mel). Наиболее чувствительны к изменению фотопериода оказались самцы, содержание их в NL приводило к увеличению потребления корма, массы тела в середине эксперимента и уровней общего холестерина и мочевины к концу опыта, при этом активности амилазы, лактатдегидрогеназы и аспаргатаминотрансферазы в крови были ниже по сравнению с LD. Воздействие мелатонина на исследуемые параметры зависело от светового режима и пола животных. Введение гормона самкам в NL способствовало усилению влияния светового режима и росту значений ряда биохимических показателей сыворотки крови относительно контрольных, а также увеличению массы тела на протяжении всего исследования. Применение мелатонина в LD оказало негативное влияние на сирийских хомяков, вызывая интенсификацию обменных процессов и, как следствие, значительное снижение массы тела как у самцов, так и у самок. По нашему мнению, выявленные различия между экспериментальными группами связаны, прежде всего, с изменением синтеза мелатонина пинеальной железой при смене световых условий.

Ключевые слова: млекопитающие, цирканнуальные ритмы, мелатонин, световой режим, метаболизм, биохимические показатели сыворотки крови, потребление пищи

Север – особая климатогеографическая зона, где организм испытывает неблагоприятное воздействие множества факторов. Животные северных регионов подвергаются смене длительных периодов постоянного света в летний сезон («полярный день», сезон «белых ночей») и постоянной темноты зимой («полярная ночь»), тогда как цикл освещения «12 ч свет:12 ч темнота» (LD) наблюдается только в течение нескольких дней во время весеннего и осеннего равноденствия. Реакция организма на изменение световых условий окружающей среды обусловлена функцией нейроэндокринного органа – пинеальной железой (ПЖ), которая отвечает за многочисленные модулирующие влияния на физиологические системы организма в основном посредством своих гормонов, одним из которых является мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) [1].

Воздействие света на млекопитающих в ночное время рассматривается как один из ведущих экологических факторов, приводящих к нарушению гомеостаза и ускоренному развитию ряда ас-

социированных с возрастом заболеваний [2–5]. Негативное влияние естественного или искусственного освещения ночью связано с ингибирующим действием на уровень пинеального гормона мелатонина в крови [6]. Так, например, содержание лабораторных животных (крысы (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) и домовые мыши (*Mus musculus* L., 1758)) в условиях постоянного освещения (24 ч в сутки) сопровождается возникновением метаболического синдрома, уменьшением продолжительности жизни и увеличением частоты развития пролиферативных процессов и новообразований [2, 3, 7]. Нарушение циркадианных ритмов приводит к разбалансировке физиологических процессов в организме [3, 4, 6] – в частности, у человека десинхроноз может приводить к ожирению, снижению умственной и физической работоспособности, нарушению сна и расстройству пищеварения [5, 8]. Проблема десинхроноза чрезвычайно актуальна для районов Севера, особенно для пришлого населения, поэтому поиск препаратов для коррекции физиологи-

ческого состояния в период смещения сезонных биологических ритмов является перспективным.

К наиболее изученным адаптогенам и потенциальным геропротекторам относится мелатонин, обладающий антиоксидантным, иммуномодулирующим и противоопухолевым свойствами [7–9]. Мелатонин оптимизирует энергетический баланс и скорость обменных процессов в организме млекопитающих, в том числе человека [5, 10]. Несмотря на множественные положительные эффекты мелатонина у млекопитающих, полученные ранее результаты дают основание полагать, что введение этого гормона на фоне нормального уровня его синтеза может приводить к негативным последствиям [11]. В дополнение к этому, из-за видовых и возрастных особенностей модельных видов, нерешенным остается вопрос о половой специфичности влияния мелатонина на физиологические системы млекопитающих.

Целью настоящего исследования было изучение влияния фотопериодических условий Северо-Запада России (NL: снижение продолжительности световой фазы дня от «19:36 ч свет/4:24 ч темнота» до «12 ч свет/12 ч темнота», характерное для Республики Карелия, г. Петрозаводск в период с 25.06.18 до 25.09.18) и экзогенного мелатонина (100 мкг/животное) на некоторые физиолого-биохимические показатели самок и самцов сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus* Waterhouse, 1839). Выбор объекта исследования был обусловлен особенностями биологии этого вида. Эволюционное формирование лабораторных грызунов (*M. auratus* и *R. norvegicus*) как видов происходило в световых условиях, значительно отличающихся от таковых на Севере, что делает возможным оценить воздействие «экстремального» фотопериода NL в модельных экспериментах. Так, например, в более ранних исследованиях были получены данные, свидетельствующие о неблагоприятном действии естественного освещения, характерного для Республики Карелия, на показатели гомеостаза и продолжительность жизни лабораторных крыс [2, 7]. Однако в отличие от лабораторных крыс, характеризующихся круглогодичной активностью, сирийский хомяк проявляет сезонность биологических процессов (в осенне-зимнее время наблюдается прирост массы тела, угасание репродуктивной функции, возможна факультативная гибернация) [12]. В связи с вышеизложенным, можно предположить, что влияние экзогенного гормона мелатонина, синхронизирующего сезонные и суточные ритмы, на метаболизм сирийских хомяков будет зависеть от светового режима.

Материалы и методы

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук»

с соблюдением международных принципов Директивы Евросоюза 2010/63/EU о гуманном отношении к животным и правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Опыты проводились на самках и самцах сирийского хомяка, полученных из питомника лабораторных животных ООО «КролИнфо» (РФ, Московская область). Все животные содержались в стандартных помещениях вивария Петрозаводского государственного университета (ПетрГУ, г. Петрозаводск) площадью 25 м² в индивидуальных клетках размером 42×26×18,5 см при температуре 23±1°С и влажности в диапазоне от 45% до 55%, в качестве подстилочного материала использовали древесную стружку. Хомяки получали стандартный готовый лабораторный корм (РФ, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», ГОСТ Р50258-92) и фильтрованную водопроводную воду без ограничений. В возрасте 6,5 мес. животные были разделены на 2 группы и помещены в условия стандартного регулярно чередующегося освещения «12 ч свет/12 ч темнота» (контроль; LD) или освещения, характерного для Республики Карелия, г. Петрозаводск – «19:36 ч свет/4:24 ч темнота» (опыт; NL). После адаптации к световым режимам (14 сут) экспериментальные группы были разделены на подгруппы (в каждой по 4 самца и 4 самки): хомяки 1-й подгруппы получали питьевую воду без мелатонина, 2-й – 5 раз в неделю с питьевой водой в ночное время мелатонин (100 мкг на животное) (LD+mel, NL+mel). При экспериментальном моделировании фотопериодических условий г. Петрозаводска проводилось ежедневное изменение светового режима. Исследование проводили с периода летнего солнцестояния 25 июня (NL, 19:36 ч свет/4:24 ч темнота) до периода осеннего равноденствия – 25 сентября (NL, 12 ч свет/12 ч темнота) (уменьшение световой фазы суточного цикла). К концу эксперимента световые режимы LD и NL полностью соответствовали друг другу как по продолжительности дня, так и по времени начала световой фазы.

Препарат мелатонин (Sigma-Aldrich, США), растворенный в этаноле, добавляли в питьевую воду в концентрации 10 мг/л, конечная концентрация этанола составляла < 0,01% для всех экспериментальных групп. Свежие растворы готовились два раза в неделю: в вечернее время в клетки устанавливались покрытые алюминиевой фольгой поилки (по 10 мл раствора на животное). В среднем хомяки выпивали около 10–15 мл воды в день, при этом 95% от этого общего суточного количества потреблялось в ночное время, таким образом, используемая дозировка мелатонина была приблизительно 100 мкг мелатонина в день на животное.

В ходе эксперимента проводилось определение таких физиологических показателей, как масса тела (еженедельно), кормо- и водопотребление

(ежемесячно) с использованием метаболических клеток для лабораторных животных. Через три месяца эксперимента животных декапитировали и отбирали образцы крови для последующего анализа. Для оценки метаболических изменений у сирийский хомяков проводили определение некоторых биохимических показателей крови на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Chem-7 (Чехия, Erba) с использованием стандартных наборов компании «Вектор-Бест»: уровень глюкозы, холестерина, мочевины – в ммоль/л, креатинина – мкмоль/л, а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АсАт), аланинаминотрансферазы (АлАт) и амилазы – в Ед/л. Также в образцах крови спектрофотометрически определяли количество эритроцитов, содержание гемоглобина и общего белка стандартными методиками.

Полученные данные обрабатывали общепринятыми статистическими методами, используя пакеты программ MS Excel и Statgraphics. Для оценки влияния факторов «световой режим» и «препарат» на изученные показатели применяли многофакторный анализ (MANOVA). Сравнение проводили с применением непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние световых режимов на исследуемые показатели. Своеобразные фотопериодические условия на Севере оказывают значительное влияние на синтез мелатонина ПЖ. Суточная продолжительность секреции ночного мелатонина превращает фотопериодические сигналы в нейроэндокринные изменения, которые модулируют сезонную физиологию млекопитающих [13]. В результате проведенного нами исследования по влиянию фотопериодических условий Северо-Запада России (летне-осенний период, NL) на физиолого-биохимические показатели сирийских хомяков были обнаружены различия приспособительных реакций между самками и самцами. Так, содержание самцов в NL привело к увеличению массы тела (в период с 23.07 по 13.08) и потребления корма по сравнению с самцами в LD-режиме ($p < 0,05$) (рис. 1, 2). У самок световой режим NL оказал значительное влияние только на потребление корма и воды – в конце эксперимента наблюдался рост данных показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (рис. 2). Ранее было выявлено, что при перемещении сирийских хомяков из длинного фотопериода (16 ч свет/8 ч темнота) в короткий (8 ч/16 ч) наблюдается рост концентрации мелатонина в крови и значительное увели-

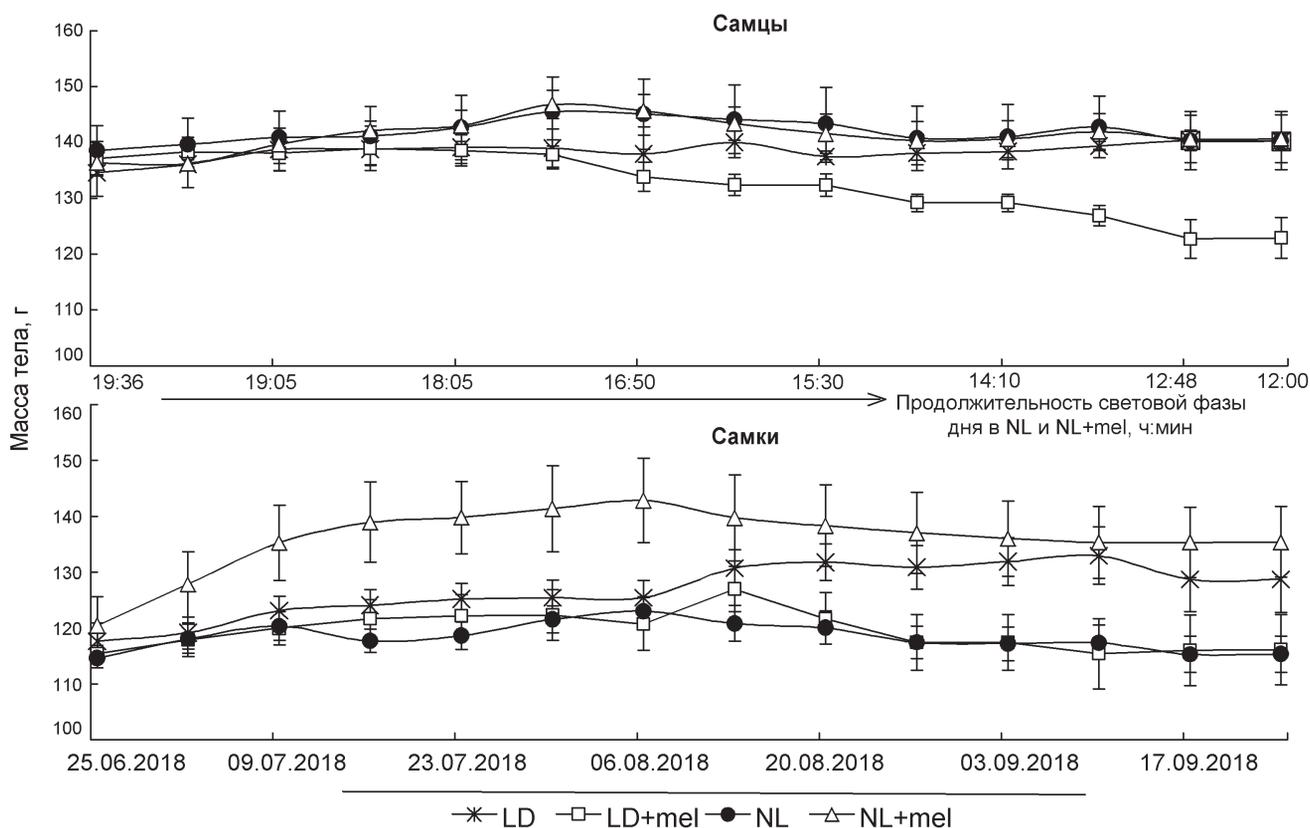


Рис. 1. Изменение веса тела самцов и самок сирийского хомяка в различных экспериментальных группах (в каждой по 4 самца и 4 самки).

Условные обозначения здесь и на рис. 2: LD – стандартное регулярно чередующееся освещение «12 ч свет/12 ч темнота», NL – фотопериодические условия Северо-Запада России (снижение продолжительности световой фазы дня от «19:36 ч свет/4:24 ч темнота» до «12 ч свет/12 ч темнота», характерное для Республики Карелия в период с 25.06.18 до 25.09.18), LD+mel и NL+mel – группы животных, которые получали мелатонин в ночное время.

чение массы жировой ткани [14–16]. Ученые связывают это с тем, что фотопериодические условия влияют на суточную ритмичность секреции гормонов, регулирующих липогенез — кортизола и лептина, при этом концентрация последнего в плазме напрямую зависит от количества адипоцитов [16]. Так, например, средний уровень лептина в крови был выше у сирийских хомяков, подвергнутых короткому фотопериоду (8/16) по сравнению с животными, адаптированными к длинному фотопериоду (16/8) [17]. Необходимо отметить, что немаловажную роль в стимуляции липогенеза играет еще один гормон — инсулин, но

в отличие от крыс и мышей, у сирийских хомяков не обнаружено суточного ритма его секреции в кровь и, как следствие, у глюкозы такой ритм тоже отсутствует [16]. Возможно, именно поэтому мы не выявили влияния светового режима NL на уровень глюкозы в крови как у самок, так и у самцов (табл. 1). Однако у NL-самцов наблюдалось снижение активности ферментов углеводного обмена в сыворотке крови (α -амилаза и ЛДГ) и увеличение содержания общего холестерина по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (табл. 1).

Содержание сирийских хомяков в NL привело к снижению количества эритроцитов в крови (для

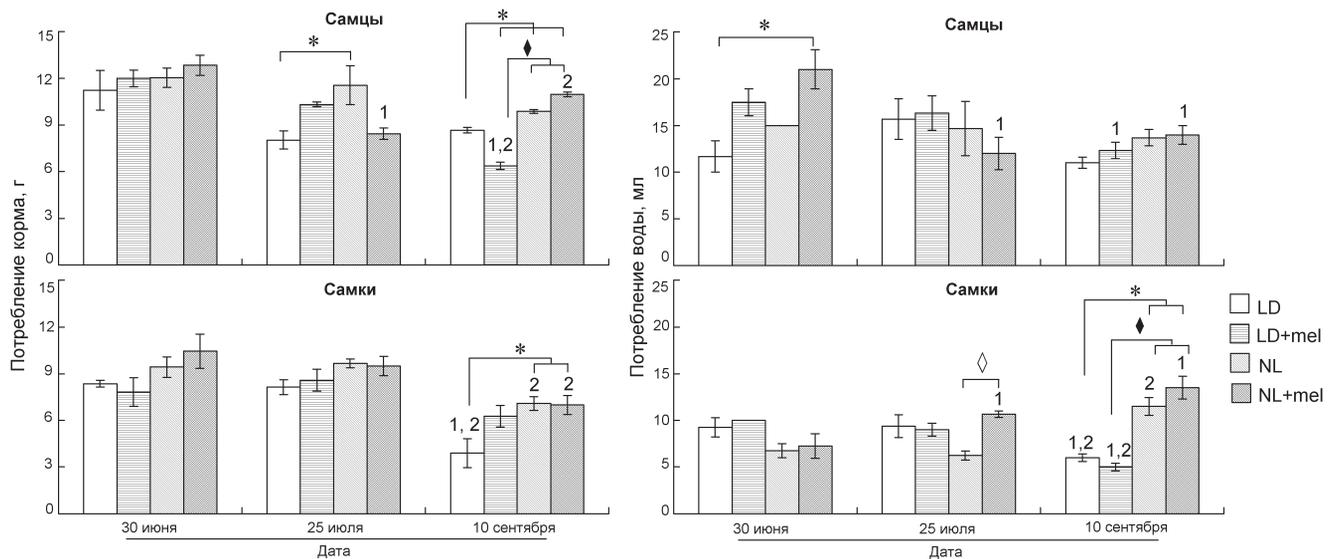


Рис. 2. Потребление корма и воды самцами и самками сирийского хомяка в различных экспериментальных группах (в каждой по 4 самца и 4 самки).

Условные обозначения: 1 — различия достоверны по сравнению с показателями животных в начале эксперимента (25 июня) в аналогичной экспериментальной группе ($p < 0,05$); 2 — различия достоверны по сравнению с показателями животных от 25 июля в аналогичной экспериментальной группе ($p < 0,05$).

* — различия достоверны по сравнению с LD-животными того же возраста ($p < 0,05$); ♦ — различия достоверны по сравнению с LD+mel того же возраста ($p < 0,05$); ◇ — изменения достоверны по сравнению с NL того же возраста ($p < 0,05$).

Таблица 1

Физиолого-биохимические показатели сирийских хомяков (пояснения в тексте)

Показатели	Экспериментальные группы							
	LD		LD+mel		NL		NL+mel	
	♂, n=4	♀, n=4	♂, n=4	♀, n=4	♂, n=4	♀, n=4	♂, n=4	♀, n=4
Масса семенников, г	3,14±0,29	—	2,30±0,45*	—	4,46±0,25*	—	4,35±0,06*	—
Масса печени, г	5,05±0,11	3,99±0,23	3,75±0,28*	3,33±0,11	5,35±0,09	3,99±0,28	4,92±0,22	4,71±0,18*◇
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,46±0,15	7,09±0,19	7,11±0,16	6,94±0,06	6,30±0,16	6,48±0,10*	6,32±0,14	6,83±0,16◇
Гемоглобин, г%	14,71±0,56	15,18±0,77	15,77±0,45	15,14±0,94	14,52±0,81	14,22±0,46	14,78±0,67	14,53±0,28
Глюкоза, ммоль/л	3,05±0,39	3,50±0,20	2,55±0,13*	3,64±0,4	3,09±0,24	2,76±0,29	2,48±0,10*◇	3,09±0,39
Белок, г/л	57,95±0,88	57,37±3,62	58,24±1,98	60,98±1,27	57,18±2,51	61,13±1,85	56,94±1,76	64,31±2,92*
Холестерин, ммоль/л	1,76±0,08	2,24±0,09	1,72±0,16	2,09±0,18	2,28±0,13*	2,18±0,06	2,14±0,17*	2,48±0,08*
АсАт, Ед./л	367,1±28,9	224,8±45,9	311,5±47,6	425±14,5*	269,5±19,1*	295,5±34,6	276±23,5	394,7±37,1*◇
АлАт, Ед./л	80,44±7,14	55,69±3,58	82,51±4,45	66,01±2,06*	76,32±5,45	77,35±1,87*	76,31±7,43	89,99±6,22*
АсАт/АлАт	4,70±0,35	3,66±0,34	4,56±0,18	6,46±0,43*	3,60±0,49*	3,80±0,37	3,37±0,35*	4,70±0,10*◇
ЛДГ, Ед./л	1541±103	1302±55	1037±75*	1536±234	1147±52*	1468±149	945±161*	1945±246
Амилаза, Ед./л	4753±238	4162±697	4119±388	3398±250	3443±122*	4731±385	3782±354*	5239±385*
Мочевина, ммоль/л	1,38±0,06	1,31±0,09	1,56±0,05*	1,76±0,10*	1,53±0,06*	1,04±0,02*	1,34±0,04◇	1,34±0,05◇
Креатинин, мкмоль/л	70,75±0,03	82,51±1,47	71,83±2,78	67,77±3,90*	70,72±2,55	82,51±1,47	76,25±4,56	81,03±5,31

Примечание: LD — стандартное регулярно чередующееся освещение «12 ч свет/12 ч темнота», NL — фотопериодические условия Северо-Запада России (снижение продолжительности световой фазы дня от «19:36 ч свет/4:24 ч темнота» до «12 ч свет/12 ч темнота», характерное для Республики Карелия в период с 25.06.18 до 25.09.18), LD+mel и NL+mel — группы животных, которые получали мелатонин в ночное время; ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АсАт — аспаратаминотрансфераза, АлАт — аланинаминотрансфераза; * — различия достоверны по сравнению с LD-животными того же пола ($p < 0,05$); ◇ — изменения достоверны по сравнению с NL-животными того же пола ($p < 0,05$).

самок достоверно), играющих ведущую роль в обеспечении тканей кислородом и являющихся чувствительным индикатором состояния организма (табл. 1). При изучении биохимических показателей крови, отражающих уровень белкового обмена, были выявлены половые различия — у самцов в NL-режиме отмечено увеличение содержания мочевины в сыворотке крови; напротив, у самок ее уровень снижался относительно контрольных значений ($p < 0,05$) (табл. 1). Более того, в нашем исследовании выявлены изменения активности аминотрансфераз, которые играют важную роль в обмене аминокислот. Так, при содержании самцов в NL наблюдалось снижение активности АсАт и, как следствие, уменьшение коэффициента де Ритиса (АсАт/АлАт) по сравнению с самцами в LD. Противоположные данные получены на самках — у животных в фотопериодических условиях NL активность как АсАт, так и АлАт в сыворотке крови была выше, чем у LD-самок (табл. 1). Таким образом, в конце эксперимента у самцов сирийского хомяка в фотопериодических условиях Северо-Запада России обнаружено снижение активности некоторых ферментов углеводного и белкового обмена. Учитывая указанные факты и результаты факторного анализа (MANOVA) (табл. 2), можно предположить большую чувствительность самцов сирийского хомяка к изменению фотопериода по сравнению с самками. Возможно, это обусловлено особенностями регуляции репродуктивной функции, которая находится под контролем циркадной системы [14, 15]. Несмотря на значительное уменьшение световой фазы суточного цикла в фотопериодических условиях Северо-Запада России (> 7 ч) размеры семенников у NL-самцов были больше, чем у контрольных животных. Это связано с тем, что для самцов сирийского хомяка критическим фотопериодом, при котором начинается снижение стероидогенеза, является световой режим с продолжительностью дня менее 12 ч [15], однако для полной инволюции гонад необходимо 4 мес. в условиях «8 ч свет/16 ч темнота» [14]. При перемещении самок в подобные условия они продолжают демонстрировать регулярные 4-дневные эстральные циклы в течение 3–6 нед, прежде чем происходит прекращение половой цикличности [18].

Сопоставление результатов, полученных в нашей работе и в исследованиях на других видах млекопитающих, подтверждает наличие видоспецифичности физиологических реакций на изменение фотопериода. Так, например, было показано, что у крыс (самцы и самки), находящихся в условиях NL, наблюдается снижение прироста массы тела, увеличение количества потребляемого корма, а также в крови повышен уровень глюкозы, холестерина, бета-липопротеидов, мочевины и креатинина с одновременным снижением содержания общего белка по сравнению с контрольными животными [2]. Вероятно, это связано с различиями

в сезонной активности между лабораторными видами (крысы, мыши и сирийские хомяки). Для *R. norvegicus* и *M. musculus* характерна круглогодичная активность, при которой в осенне-зимний период может происходить снижение массы тела. Для *M. auratus* в природе характерна факультативная гибернация, которая длится с ноября по март [12]. При этом зверьки могут либо набирать массу тела перед спячкой, либо практически не менять ее в конце лета — начале осени.

Таблица 2

Результаты многофакторного анализа (MANOVA) влияния светового режима и мелатонина на исследуемые показатели сирийских хомяков

Пол	Показатель	Фактор	df	F	P	Сила влияния, η^2 %
Самцы	Вес животного	А	1	9,99	0,002	6,72
	Потребление воды	Б	1	4,31	0,047	6,96
		А	1	9,69	0,004	11,53
	Потребление корма	А	1	50,43	0,000	42,05
		Б	1	6,95	0,015	24,38
	Вес печени	Б	1	42,07	0,000	80,08
	Уровень холестерина	А	1	9,83	0,012	51,69
	Активность АсАт	А	1	4,41	0,023	37,09
	Активность ЛДГ	А	1	5,60	0,042	20,09
		Б	1	11,85	0,007	42,52
	Активность амилазы	А	1	6,21	0,032	35,13
	Уровень мочевины	АБ	1	12,42	0,007	55,50
	Самки	Вес животного	Б	1	4,07	0,045
Потребление воды		А	1	5,45	0,025	4,37
		Б	1	5,84	0,021	4,69
Потребление корма		А	1	17,60	0,0002	17,12
Количество эритроцитов		А	1	6,73	0,024	29,99
Вес печени		АБ	1	10,62	0,007	31,71
Активность АсАт		Б	1	17,16	0,002	61,00
Активность АлАт		А	1	40,32	0,000	70,68
		Б	1	10,21	0,011	17,89
Активность амилазы		Б	1	7,02	0,045	7,91
Уровень креатинина		Б	1	5,50	0,047	26,36
Уровень мочевины		А	1	21,73	0,002	38,81
		Б	1	25,23	0,001	45,07

Примечание: А — фактор «световой режим Северо-Запада России», Б — фактор «препарат мелатонин»; ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АсАт — аспаратаминотрансфераза, АлАт — аланинаминотрансфераза.

Влияние экзогенного мелатонина на исследуемые показатели. В целях коррекции физиологического состояния в период смещения сезонных биологических ритмов сирийским хомякам в ночное время в воду добавляли мелатонин. На сегодняшний день проведено значительное количество исследований по воздействию экзогенного мелатонина на весовые характеристики лабораторных грызунов. Во многих работах на крысах отмечалось влияние мелатонина на энергетический баланс животного, проявляющееся в снижении мас-

сы тела и увеличении расхода энергии за счет двигательной активности [10, 19]. В длительных экспериментах на крысах выявлено связанное с полом специфическое воздействие мелатонина на физиолого-биохимические показатели [2, 7]. Так, применение мелатонина в LD приводило к увеличению массы тела самцов, тогда как у самок, напротив, к снижению. В естественном фотопериоде Республики Карелия (NL) введение экзогенного мелатонина оказало достоверное влияние только на массу самцов, вызывая рост данного показателя [2]. У сирийских хомяков независимо от половой принадлежности применение мелатонина в длинном фотопериоде вызывало увеличение массы тела [14]. В результате проведенного нами исследования установлено, что влияние мелатонина на физиологические показатели сирийских хомяков зависит от светового режима и пола животных – гормон способствовал увеличению веса тела только у самок в NL+mel, противоположное действие мелатонина на данный показатель самцов и самок отмечено в LD+mel (рис. 1). При этом у самцов в режиме LD+mel выявлено снижение потребления корма (рис. 2) и массы семенников к концу эксперимента (табл. 1). Мелатонин модулирует сезонность в репродуктивном статусе, воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Посредством продукции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) осуществляется регуляция суточных ритмов секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза, которые, в свою очередь, оказывают влияние на синтез половых стероидных гормонов гонадами [20]. Важную роль в регуляции синтеза и секреции ГнРГ играют гонадотропины, половые стероидные гормоны, инсулин и мелатонин. Инволюция гонад у самцов сирийского хомяка сопровождается значительным снижением сывороточных уровней ФСГ, ЛГ, а также концентрации тестостерона и его метаболитов в гонадах [15].

Введение экзогенного мелатонина (NL+mel и LD+mel) вызывало у самцов повышение, а у самок сирийского хомяка – снижение уровня глюкозы в сыворотке крови по сравнению с LD (табл. 1, 2). Помимо этого, у самок в NL+mel обнаружены более высокие активности амилазы и ЛДГ в сыворотке крови относительно контрольных значений. Более ранние исследования показали, что удаление ПЖ у сирийских хомяков значительно изменяет уровень глюкозы в крови и ее использование в разных тканях [16]. Мелатонин, действуя через связанные с MT1- и MT2-рецепторами сигнальные пути, регулирует функцию поджелудочной железы, влияя на биосинтез как глюкагона, так и инсулина. Возможно, обнаруженные нами у хомяков (самцы и самки) в режиме NL+mel более высокие уровни активности α -амилазы (табл. 1) связаны с регуляторной функцией этого гормона в желудочно-кишечном тракте. Ранее

установлено, что мелатонин предотвращает развитие острого панкреатита и защищает поджелудочную железу от негативного воздействия различных факторов [21]. Применение мелатонина вызывало дозозависимое увеличение активности α -амилазы в сыворотке крови крыс [22], а нарушение суточной цикличности синтеза мелатонина способствовало развитию острого панкреатита [21]. Механизм такого действия заключается в активации энтеро-панкреатического рефлекса и повышении секреции холецистокинина [21, 22].

Еще одним органом-мишенью для мелатонина является печень, отвечающая за многочисленные пищеварительные и экскреторные функции, а также отвечающая за взаимосвязь углеводного, жирового и белкового обменов. Нарушение суточного ритма синтеза мелатонина способно провоцировать увеличение продукции активных форм кислорода и приводить к повреждению клеток печени [23]. В нашем исследовании введение мелатонина в LD-режиме независимо от пола животного приводило к снижению массы печени (табл. 1). Противоположные изменения наблюдались у самок в NL+mel (увеличение печени и уровня холестерина) по сравнению с LD, что схоже с влиянием светового режима NL на самцов сирийского хомяка (рис. 1, табл. 1, 2). Помимо этого, экзогенный мелатонин вызывал достоверное увеличение активности как АсАт, так и АлАт в сыворотке крови у самок в режимах LD+mel и NL+mel, что может указывать на интенсификацию метаболических процессов. Подтверждением этого служит рост уровня мочевины в сыворотке крови самок из групп LD+mel и NL+mel по сравнению с данными показателями самок из режимов LD и NL соответственно (табл. 1). Кроме того, введение мелатонина самкам в NL-режиме вызвало повышение уровня эритроцитов до контрольных значений.

В экспериментах на крысах применение мелатонина как в LD-, так и NL-режимах независимо от пола животных приводило к значительному изменению ряда биохимических показателей в сыворотке крови: снижению уровня глюкозы, холестерина, мочевины и креатинина, а также увеличению содержания общего белка [2, 7]. Возможно, это обусловлено различиями ночных ритмов синтеза мелатонина, связанными с суточной активностью у млекопитающих [24]. У сирийских хомяков начало ночи не связано с немедленным ростом секреции мелатонина – первые несколько часов сопровождаются низким уровнем гормона в крови. После этого интенсивность синтеза мелатонина быстро растет, достигает короткого пика и снижается в конце ночи. Для сирийских хомяков показана как бимодальная активность в природе, так и ночная активность в лаборатории [25]. У крыс и домашних мышей, активных в вечернее время, секреция гормона в кровь значительно возрастает вскоре после наступления темноты. Зна-

чения продолжают постепенно увеличиваться и достигают пика около середины темной фазы, затем уровень мелатонина начинает падать [23].

В результате проведенного исследования с использованием многофакторного анализа выявлено, что самцы сирийского хомяка более чувствительны к влиянию фотопериодических условий Северо-Запада России по сравнению с самками. Так, у самцов в NL-условиях наблюдалось увеличение массы тела в середине эксперимента, рост уровней общего холестерина и мочевины в конце опыта, а также снижение активностей ферментов (ЛДГ, амилазы и АсАт) в сыворотке крови по сравнению с контрольными животными. Применение мелатонина в период сокращения светового дня подтвердило участие этого гормона в регуляции метаболических процессов у сирийских хомяков. Действие гормона на самок в NL+mel частично усиливало воздействие светового режима NL, способствуя увеличению массы тела, уровней холестерина и мочевины, а также активностей амилазы, ЛДГ и аминотрансфераз в крови. Введение мелатонина в стандартном режиме освещения привело к снижению массы тела и исследованных

органов у самцов и самок. При этом у последних отмечено максимальное среди всех экспериментальных групп увеличение активности аминотрансфераз и уровня мочевины в сыворотке крови. Таким образом, введение этого гормона на фоне нормального уровня его синтеза вызвало значительную интенсификацию обменных процессов у сирийского хомяка, что в совокупности с низким потреблением корма может повлечь за собой ряд негативных последствий для организма.

Авторы выражают признательность сотрудникам лаборатории экологической физиологии животных Института биологии КарНЦ РАН за помощь в проведении эксперимента.

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

Эксперименты проведены с соблюдением этических норм работы с животными, установленными Этической комиссией Института биологии КарНЦ РАН. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Arendt J.* Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // *J. Biol. Rhythms.* 2005. Vol. 20. N 4. P. 291–303.
2. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В., Попович И.Г., Забежский М.А., Панченко А.В., Тындык М.Л., Юрова М.Н.* Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы // *Вопр. онкол.* 2014. Т. 60. № 2. С. 15–27.
3. *Madahi P.G., Ivan O., Adriana B., Diana O., Carolina E.* Constant light during lactation programs circadian and metabolic systems // *Chronobiol. Int.* 2018. Vol. 35. N 8. P. 1153–1167.
4. *Nelson R.J., Chbeir S.* Dark matters: Effects of light at night on metabolism // *Proc. Nutr. Soc.* 2018. Vol. 77. N 3. P. 223–229.
5. *Moreno J.P., Crowley S.J., Alfano C.A., Thompson D.* Physiological mechanisms underlying children's circannual growth patterns and their contributions to the obesity epidemic in elementary school age children // *Obes. Rev.* 2020. Vol. 21. N 3: e12973.
6. *Touitou Y., Reinberg A., Touitou D.* Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption // *Life Sci.* 2017. Vol. 173. P. 94–106.
7. *Vinogradova I., Anisimov V.* Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens // *Biogerontology.* 2013. Vol. 14. N 4. P. 401–409.
8. *Ранопорт С.И.* Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // *Клин. мед.* 2012. Т. 90. № 8. С. 73–75.
9. *Ding A.J., Zheng S.Q., Huang X.B., Xing T.K., Wu G.S., Sun H.Y., Qi S.H., Luo H.R.* Current perspective in the discovery of anti-aging agents from natural products // *Nat. Prod. Bioprospect.* 2017. Vol. 7. N 5. P. 335–404.
10. *Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C., Tan D.X., Reiter R.J.* Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J. Pineal Res.* 2014. Vol. 56. N 4. P. 371–381.
11. *Andersen L.P., Gögenur I., Rosenberg J., Reiter R.J.* The safety of melatonin in humans // *Clin. Drug Investig.* 2016. Vol. 36. N 3. P. 169–175.
12. *Chayama Y., Ando L., Tamura Y., Miura M., Yamaguchi Y.* Decreases in body temperature and body mass constitute pre-hibernation remodelling in the Syrian golden hamster, a facultative mammalian hibernator // *R. Soc. Open Sci.* 2016. Vol. 3. N 4: 160002.
13. *Pévet P., Challet E.* Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network // *J. Physiol. Paris.* 2011. Vol. 105. N 4–6. P. 170–182.
14. *Bartness T.J., Wade G.N.* Photoperiodic control of seasonal body weight cycles in hamsters // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1985. Vol. 9. N 4. P. 599–612.
15. *Mukherjee A., Haldar C.* Photoperiodic regulation of melatonin membrane receptor (MT1R) expression and steroidogenesis in testis of adult golden hamster, *Mesocricetus auratus* // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2014. Vol. 140. P. 374–380.
16. *Chakir I., Dumont S., Pévet P., Ouarour A., Challet E., Vuillez P.* Pineal melatonin is a circadian time-giver for leptin rhythm in Syrian hamsters // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9: 190.
17. *Horton T.H., Buxton O.M., Losee-Olson S., Turek F.W.* Twenty-four-hour profiles of serum leptin in siberian and golden hamsters: photoperiodic and diurnal variations // *Horm. Behav.* 2000. Vol. 37. N 4. P. 388–398.
18. *Tamarkin L., Westrom W.K., Hamill A.I., Goldman B.D.* Effect of melatonin on the reproductive systems of male and female Syrian hamsters: a diurnal rhythm in sensitivity to melatonin // *Endocrinology.* 1976. Vol. 99. N 6. P. 1534–1541.
19. *Terrón M.P., Delgado-Adámez J., Pariente J.A., Barriga C., Paredes S.D., Rodríguez A.B.* Melatonin reduces

body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats // *Physiol. Behav.* 2013. Vol. 118. P. 8–13.

20. Шнаков А.О., Деркач К.В. Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия // *Acta Biomedica Scientifica.* 2019. Т. 4. № 2. С. 7–15.

21. Jaworek J., Szklarczyk J., Jaworek A.K., Nawrot-Porąbka K., Leja-Szpak A., Bonior J., Kot M. Protective effect of melatonin on acute pancreatitis // *Int. J. Inflamm.* 2012. Vol. 2012: 173675.

22. Jaworek J., Leja-Szpak A., Nawrot-Porąbka K., Szklarczyk J., Kot M., Pierzchalski P., Góralaska M., Ceranowicz P., Warzecha Z., Dembinski A., Bonior J. Effects of melatonin and its analogues on pancreatic inflammation, enzyme secretion, and tumorigenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. N 5: 1014.

23. Zhang J.J., Meng X., Li Y., Zhou Y., Xu D.P., Li S., Li H.B. Effects of melatonin on liver injuries and diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. N 4: 973.

24. Reiter R.J. The melatonin message: Duration versus coincidence hypotheses // *Life Sci.* 1987. Vol. 40. N 22. P. 2119–2131.

25. Larimer S.C., Fritzsche P., Song Z., Johnston J., Neumann K., Gattermann R., McPhee M.E., Johnston R.E. Foraging behavior of golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) in the wild // *J. Ethol.* 2011. Vol. 29. N 2. P. 275–283.

Поступила в редакцию 14.05.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята в печать 07.07.2020 г.

RESEARCH ARTICLE

Effect of photoperiodic conditions of the North-West Russia and exogenous melatonin on physiological and biochemical parameters in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*)

E.P. Antonova*, V.A. Ilyukha, S.N. Kalinina

*Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
11 Pushkinskaya Street, Petrozavodsk, Karelia, 185910, Russia
e-mail: antonova88ep@mail.ru

We studied the effect of the photoperiodic conditions of the North-West Russia (Republic of Karelia, Petrozavodsk) and exogenous melatonin on the body weight and the physiological and biochemical parameters of blood serum in males and females of the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). The animals were divided into 2 groups: control (LD: 12 hours light/12 hours darkness) and experiment (NL: decrease in the duration of the daylight phase from 19:36/4:24 to 12/12, that is typical for the Republic of Karelia from June, 25 to September, 25). Each group was divided into 2 subgroups: hamsters of the 1st subgroup received drinking water without melatonin (LD, NL), and the 2nd group received melatonin (100 µg/animal) (LD + mel, NL + mel) at night. Males were more sensitive to the change in the photoperiod than females: their keeping in NL led to an increase in feed intake, body weight in the middle of the experiment, and total cholesterol and urea levels by the end of the experiment, while the activity of amylase, lactate dehydrogenase, and aspartate aminotransferase in the blood was lower compared to LD. It was established that the effect of melatonin on the studied parameters depended on the light regime and sex of the animals. Melatonin treatment the NL-females caused the enhancement of the effect of the light regime and the increase in the most of biochemical parameters of blood serum compared to the control, as well as the increase in body weight for the entire study period. The use of melatonin in the standard lighting conditions had a negative effect on the Syrian hamsters, causing intensification of metabolic processes and, as a result, a significant decrease in body weight in both males and females. In our opinion, the revealed differences between the experimental groups are primarily associated with a change in the synthesis of melatonin by the pineal gland in various light conditions.

Keywords: *mammals, circannual rhythms, melatonin, light mode, metabolism, serum biochemical parameters, food intake*

Сведения об авторах

Антонова Екатерина Петровна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории экологической физиологии животных Института биологии Карельского научного центра РАН. Тел.: 8-8142-57-31-07; e-mail: antonova88ep@mail.ru

Илюха Виктор Александрович – докт. биол. наук, директор Института биологии Карельского научного центра РАН. Тел.: 8-8142-57-31-07; e-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru

Калинина Светлана Николаевна – канд. биол. наук, зав. лабораторией экологической физиологии животных Института биологии Карельского научного центра РАН. Тел.: 8-8142-57-31-07; e-mail: cvetnick@yandex.ru