

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.155-092.1+613.6

Осиков М.В.¹, Огнева О.И.¹

Взаимосвязь между изменением этологического статуса и концентрацией некоторых цитокинов в крови при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения

Научно-образовательный центр «Проблемы фундаментальной медицины»

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г.Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Изменение естественного ритма смены дня и ночи приводит к развитию десинхроноза, нарушению координированной мышечной деятельности, адекватной поведенческой активности, снижению внимания при выполнении работы в ночное время специалистами разного профиля. Изменения этологического статуса могут потенцировать или ослаблять изменения показателей иммунного статуса, оказывать влияние на формирование аллостатической нагрузки при десинхронозе. **Цель работы** — изучение взаимосвязи между изменениями этологического статуса и концентрацией некоторых цитокинов в периферической крови при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения. **Методика.** Исследование выполнено на 158 половозрелых морских свинок, которых случайным образом распределили на 2 группы: 1-я группа — животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного (12 ч свет / 12 ч темнота) светодиодного освещения (СФСДО); 2-я группа — животные с десинхронозом в условиях светодиодного освещения (ДЕССДО). Световой десинхроноз создавали путём содержания животных при круглосуточном освещении в течение 30 сут. Поведенческую активность исследовали в тесте «открытое поле», когнитивную функцию оценивали с помощью водного «лабиринта» Морриса. Методом иммуноферментного анализа определяли в периферической крови концентрацию интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона-гамма (ИФН- γ), мелатонина, кортизола с помощью специфичных для морских свинок тест-систем. **Результаты.** Установлено, что у животных при десинхронозе в условиях светодиодного освещения в динамике 10—30 сут. наблюдений появляются признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, снижения долговременной памяти и способности к обучению, нарушения пространственной ориентации. Установлено, что при десинхронозе в условиях светодиодного освещения на 10-е, 20-е и 30-е сут. в периферической крови концентрация мелатонина снижается, концентрация кортизола повышается. В периферической крови отмечено снижение концентрации ИЛ-4 на 20-е и 30-е сут., снижение концентрации ИФН- γ на 30-е сут. По результатам корреляционного анализа, изменения этологического статуса и когнитивной функции прогрессируют по мере снижения в крови концентрации ИЛ-4 и ИФН- γ , концентрации мелатонина, повышения концентрации кортизола. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения изменения этологического статуса сопряжены с прогрессированием изменений иммунного статуса.

Ключевые слова: этологический статус; десинхроноз; мелатонин; ИЛ-4; ИФН- γ .

Для цитирования: Осиков М.В., Огнева О.И. Взаимосвязь между изменением этологического статуса и концентрацией некоторых цитокинов в крови при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 93—100.

Для корреспонденции: Огнева Ольга Игоревна, очный аспирант каф. патологической физиологии, научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, e-mail: ognevaolga2@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.09.2016

Osikov M.V.¹, Ogneva O.I.¹

Relationship between the change of ethological status and concentration of certain cytokines in blood in experimental desynchronosis under led lighting

Research and Education Center «Problems of Fundamental Medicine» South Ural State Medical University; 64, ul. Vоровского, Chelybinsk, 454092, Russia

Changing the natural rhythm of day and night leads to the development of DS, disruption of coordinated muscular activity, adequate behavioral activity, a decrease of attention in the performance of night work by experts in various fields. Changes ethological status may potentiate or weaken the changes in the indices of immune status, contribute to the formation of allostatic load at desynchronization. **The purpose** — to investigate the relationship between changes ethological status and concentration of certain cytokines in peripheral blood in experimental desynchronization under LED lighting. **Methods.** The study was performed on 158 adult guinea pigs, which were randomly assigned into 2 groups: 1 group- animals in the conditions of standard fixed (12 h light / 12 h dark) LED lighting (SFSSDO); 2 group- animals with jet lag in terms of LED lighting (DESSDO). Light desynchronization created by keeping animals at clock coverage for 30 days. Behavioral activity was studied in the test «open field» cognitive function was assessed using aqueous «labyrinth» Morris. By ELISA was determined on the apparatus in the peripheral blood concentration of interleukin — 4 (IL-4), interferon-gamma (IFN- γ), melatonin, cortisol via specific for guinea pig test systems. **Results.** It was found that in animals of DS in terms of LED lighting in the dynamics of 10—30 days of observation show signs of anxiety, depression orienting-exploratory behavior, reduce the long-term memory and learning ability, spatial orientation disorders. It found that when a jet lag LED lighting conditions for 10 days, 20 days and 30 days in peripheral blood melatonin concentration decreases, the concentration of cortisol rises. In peripheral blood decreased IL-4 concentrations of 20 and 30 days, reducing the concentration of IFN- γ at 30 days. Based on the results of correlation analysis, ethological change status and progress of cognitive function with a decrease in the blood concentration of IL-4 and IFN- γ , the concentration of melatonin increase cortisol levels. **Conclusion.** The results indicate that in experimental conditions in desynchronization LED lighting changes ethological status are associated with the progression of immune status changes.

Keywords: ethological status; desynchronization; melatonin; IL-4; IFN- γ .

For citation: Osikov M.V., Ogneva O.I. Relationship between the change of ethological status and concentration of certain cytokines in blood in experimental desynchronization under led lighting. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60(4): 93—100. (in Russ.).

For correspondence: Olga I. Ogneva — PhD — student of the Department of Pathological Physiology, Research and Education Center «Problems of Fundamental Medicine» South Ural State Medical University; 64, ul. Vorovskogo, Chelybinsk, 454092, Russia

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. (обязательно указать)

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Osikov M.V. <http://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Ogneva O.I. <http://orcid.org/0000-0002-9309-2076>

Received: 06.09.2016

Введение

В настоящее время большую часть своей жизни люди проводят в помещениях с низким уровнем естественного света и использованием искусственных люминесцентных, светодиодных и других источников освещения как днем, так и ночью [1, 2]. Изменение естественного ритма смены дня и ночи может иметь серьезные последствия, приводить к развитию десинхроноза, артериальной гипертензии, злокачественных новообразований, нарушению координированной мышечной деятельности, адекватной поведенческой активности, снижению внимания при выполнении работы в ночное время специалистами разного профиля [3—5].

Развитие десинхроноза связывают с изменением синтеза мелатонина (МТ), специфические мембранные рецепторы к которому с разной аффинностью МТ-1 и МТ-2 представлены на клетках гипофиза, супрахиазматического ядра гипоталамуса, сетчатки глаза, а также на иммунокомпетентных клетках, в том

числе на тимоцитах, спленоцитах, моноцитах, натуральных киллерах, ядерные рецепторы к мелатонину обнаружены на Т-лимфоцитах [6—9]. Цитокины участвуют в регуляции иммунных реакций, изменение их синтеза и секреции при десинхронозе приводит к изменению врожденного и адаптивного иммунитета [10, 11]. Изменения этологического статуса при десинхронозе могут потенцировать или ослаблять изменения показателей иммунного статуса, вносить вклад в формирование аллостатической нагрузки, поскольку функция нервной системы рассматривается вместе с функцией иммунной и эндокринной систем в составе нейро-иммунно-эндокринной системы регуляции гомеостаза [12, 13]. Большинство исследований, посвященных нейроиммунным взаимодействиям, проведено при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях, травматических повреждениях. Эти взаимодействия реализуются преимущественно за счет влияния повышенной концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- γ на клетки ЦНС [14—17]. Отмече-

но, что повышенный уровень в плазме ИЛ-4 улучшает обучение и пространственную ориентацию, а ИНФ- γ обладает нейропротекторными свойствами по отношению к нейронам гиппокампа [18].

Цель исследования — изучение взаимосвязи между изменениями этологического статуса и концентрацией некоторых цитокинов в периферической крови при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения.

Методика

Работа выполнена на 158 половозрелых морских свинок массой 300 ± 50 г из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ (с. Горный, Чишминского района, Башкортостан). Эксперимент проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSIN 123, 18 марта 1986 г.), включая приложение А от 15.06.2006 г., с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010 г.

Животных случайным образом распределили на 2 группы: 1-я группа ($n = 78$) — животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного (12 ч свет / 12 ч темнота) светодиодного освещения (СФСДО); 2-я группа ($n = 80$) — животные с десинхронозом в условиях светодиодного освещения (ДЕССДО). В работе использованы светодиодные источники освещения «ISAlight — Офис 32» (ООО «Инженерные Системы Автоматизации», Россия) с цветовой температурой 4500 К (белый), световым потоком не менее 2300 Лм, пульсацией светового потока 1%, уровнем освещенности 400 лк. Световой десинхроноз создавали содержанием морских свинок при круглосуточном (24 ч) искусственном освещении [19, 20]. Продолжительность эксперимента составила 30 сут. Оценку показателей осуществляли на 10-е, 20-е, 30-е сут. эксперимента. Поведенческую активность исследовали в тесте «открытое поле», регистрировали горизонтальную активность, вертикальную активность, исследовательскую активность, число актов грумминга, количество фекальных болюсов. Оценку когнитивной функции осуществляли с помощью ряда тестов в водном «лабиринте» Морриса: теста со скрытой платформой, теста на зрительное восприятие, теста без платформы. Поведенческие акты животных регистрировали с помощью цифровой видеокамеры «Logitech HD C525» (Китай). Полученные данные обрабатывали с использованием компьютерных программ «Real Timer» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия) и «Any-maze» («Stoelting Co.», США).

Кровь для исследований забирали путем пункции сердца в области левого желудочка после торакотомии, под эфирным наркозом в соответствии с правилами эвтаназии AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition. Методом иммуноферментного анализа на аппарате «Иммулайт 2000» (США) определяли в периферической крови концентрацию интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона-гамма (ИНФ- γ) с помощью специфичных для морских свинок тест-систем производителя «Uscn. Life Science Inc.» (Китай), концентрацию мелатонина, кортизола — с помощью специфичных для морских свинок тест-систем производителя «Cusabio» (Китай).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica v. 10.0 for Windows». Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна—Уитни (U), Вальда—Вольфовитца (WW). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

При экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения на 10-е сут. не обнаружено изменений показателей в тесте «открытое поле» по сравнению с группой СФСДО (табл. 1). На 20-е сут. снижается горизонтальная, вертикальная и исследовательская активность, увеличивается количество фекальных болюсов. На 30-е сут. эксперимента снижается горизонтальная и исследовательская активность, повышается количество фекальных болюсов по сравнению с группой СФСДО. Таким образом, горизонтальная и исследовательская активность снижаются на 20-е и 30-е сут. наблюдения, вертикальная активность снижается на 20-е сут., количество фекальных болюсов увеличивается на 20-е и 30-е сут., количество актов грумминга значительно не изменяется на всех сроках наблюдения. Полученные результаты позволяют констатировать появление признаков тревоги на 20-е сут., усиливающейся на 30-е сут., угнетения ориентировочно-исследовательского поведения на 10-е сут., прогрессирующего на 20-е и 30-е сут.

При проведении теста со скрытой платформой в водном «лабиринте» Морриса время поиска животными скрытой под водой платформы на 10-е и 20-е сут. эксперимента не отличается от группы СФСДО во все дни проведения методики, на 30-е сут. время нахождения платформы удлиняется во все дни проведения методики по сравнению с группой СФСДО (табл. 2). Отметим, что время поиска скрытой платформы определяется когнитивной функцией (способностью ориентации в пространстве и памятью)

и двигательной активностью животных. При этом одно и то же расстояние может быть преодолено за разное время в зависимости от скорости движения, поэтому более информативным показателем оценки когнитивной функции является длина траектории поиска скрытой платформы как фактор, который зависит только от ориентации в пространстве и памяти животных, а не от их двигательной активности (скорости перемещения в «лабиринте» Морриса).

При исследовании длины траектории поиска скрытой платформы не обнаружено отличий от группы СФСДО на 10-е сут. эксперимента (табл. 3). На 20-е сут. пройденный животными путь поиска платформы увеличивается на третий и четвертый дни проведения методики. На 30-е сут. длина траектории увеличивается во все дни проведения методики по сравнению с группой сравнения. Итак, в тесте со скрытой платформой способность животных к обучению и пространственной ориентации на 10-е сут. не

страдает, на 20-е и 30-е сут. наблюдаются признаки снижения способности к обучению и признаки нарушения пространственной ориентации.

При проведении теста на зрительное восприятие время нахождения видимой платформы достоверно удлинится только на 30 сутки по сравнению с группой СФСДО, что свидетельствует об ухудшении пространственной ориентации у животных (табл. 4). При оценке теста без платформы наблюдается уменьшение доли времени нахождения животного в той области, где располагалась подводная платформа на 20-е сут. и 30-е сут. (табл. 4). Это указывает на то, что животные хуже запоминали место расположения скрытой платформы по наружным ориентирам и отражает снижение долговременной памяти при десинхронозе.

Эмоциональные состояния сопровождаются различными вегетативными явлениями, которые у животных удобно учитывать по количеству актов дефекации [18]. Животные, которые меньше передвигаются и у которых

Таблица 1

Показатели теста «открытое поле» при десинхронозе в условиях светодиодного искусственного освещения (M ± m)

Показатели	10-е сут.		20-е сут.		30-е сут.	
	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 8)	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)
Горизонтальная активность, количество актов	29 ± 2,2	33 ± 4,6	34 ± 5,0	25 ± 1,9*	31 ± 2,5	22 ± 2,0*
Вертикальная активность, количество актов	3 ± 0,4	2 ± 0,2	4 ± 0,8	2 ± 0,3*	3 ± 0,2	2 ± 0,4
Исследовательская активность, количество актов	5 ± 0,8	4 ± 0,4	6 ± 0,9	2 ± 0,3*	4 ± 0,6	2 ± 0,3*
Грумминг, количество актов	3 ± 0,4	3 ± 0,7	4 ± 0,8	3 ± 1,3	1 ± 0,2	1 ± 0,6
Фекальные болюсы, количество актов	6 ± 0,9	7 ± 0,2	6 ± 0,6	7 ± 0,6*	5 ± 0,7	11 ± 0,6*

Примечание. * — статистически значимые (p<0,05) различия с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения (СФСДО).

Таблица 2

Время нахождения морскими свинками скрытой под водой платформы при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M ± m)

Показатели	10-е сут.		20-е сут.		30-е сут.	
	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 8)	Группа 2, ДЕССДО (n = 8)
1-й день, с	73 ± 4,2	73 ± 9,1	83 ± 1,7	70 ± 9,3	59 ± 4,2	72 ± 3,8*
2-й день, с	63 ± 3,2	69 ± 9,6	61 ± 10,0	54 ± 8,2	22 ± 9,4	46 ± 9,5*
3-й день, с	48 ± 3,8	53 ± 10,4	48 ± 5,0	48 ± 5,4	17 ± 2,4	41 ± 5,9*
4-й день, с	43 ± 5,8	40 ± 5,4	47 ± 6,3	47 ± 7,9	14 ± 3,0	26 ± 4,4*

Примечание. Здесь и далее * — статистически значимые (p<0,05) различия с группой стандартного фиксированного светодиодного освещения (СФСДО)

наблюдается частая дефекация в ситуации открытого поля, считаются более эмоциональными, чем те, которые много передвигаются, но имеют низкий уровень дефекации [21, 22]. Таким образом, сочетание снижения горизонтальной активности и повышения количества фекальных болюсов на 20-е и 30-е сут. указывает на наличие у животных тревоги [23, 24]. В данные сроки снижение горизонтальной активности сочетается со снижением показателей исследовательской и вертикальной активности, что свидетельствует об угнетении ориентировочно-исследовательского поведения. Изменения времени и длины траектории в тесте со скрытой платформой демонстрируют, что способность животных к обучению на 10 сутки не страдает. Учитывая, что на 20-е сут. увеличивается только длина траектории нахождения скрытой под водой платформы животным, а показатели времени не отличаются от группы сравнения, можно сделать заключение о том, что в данный срок у животных снижается способность к обучению и нарушается пространственная ориентация, что может ком-

пенсировать скорость плавания в бассейне. На 30-е сут. увеличивается как время, так и пройденный путь нахождения скрытой под водой платформы по сравнению с 10-е и 20-е сут., что указывает на прогрессирующее снижение способности к обучению и нарушение пространственной ориентации.

Полагаем, что обнаруженные изменения этологического статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения, в определенной мере, связаны с изменением концентрации в крови мелатонина и кортизола. Известно, что в условиях светового десинхроноза снижается секреция мелатонина эпифизом, а сам десинхроноз рассматривается как стресс-реакция, сопровождающаяся повышением концентрации кортизола в крови [25—27]. Установлено, что при десинхронозе в условиях светодиодного освещения концентрация мелатонина в периферической крови снижается на 10-е, 20-е и 30-е сут. (табл. 5). Концентрация кортизола в периферической крови повышается на 10-е, 20-е и 30-е сут.

Таблица 3

Длина траектории поиска скрытой платформы при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M ± m)

Показатели	10-е сут.		20-е сут.		30-е сут.	
	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 8)	Группа 2, ДЕССДО (n = 8)
1-й день, м	22 ± 1,7	20 ± 0,7	20 ± 2,1	22 ± 0,4	22 ± 1,7	27 ± 0,6*
2-й день, м	18 ± 0,9	18 ± 0,5	19 ± 1,4	21 ± 0,7	19 ± 1,0	24 ± 0,9*
3-й день, м	14 ± 1,2	17 ± 1,2	15 ± 1,1	19 ± 0,7*	13 ± 10,1	23 ± 1,7*
4-й день, м	13 ± 1,9	13 ± 0,9	12 ± 1,0	15 ± 0,7*	12 ± 0,4	20 ± 0,7*

Таблица 4

Показатели теста на зрительное восприятие и теста без платформы в водном «лабиринте» Морриса при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M ± m)

Показатели	10-е сут.		20-е сут.		30-е сут.	
	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 8)	Группа 2, ДЕССДО (n = 8)
Время, с	49 ± 5,8	57 ± 5,7	44 ± 8,1	59 ± 4,1	55 ± 4,4	73 ± 7,5*
Доля времени, %	68 ± 5,8	52 ± 8,49	69 ± 3,9	51 ± 4,1*	67 ± 8,9	49 ± 3,5*

Таблица 5

Концентрация мелатонина, кортизола и цитокинов в крови при десинхронозе в условиях светодиодного освещения (M ± m)

Показатели	10-е сут.		20-е сут.		30-е сут.	
	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 6)	Группа 2, ДЕССДО (n = 6)	Группа 1, СФСДО (n = 8)	Группа 2, ДЕССДО (n = 8)
Мелатонин, нг/мл	5 ± 0,1	4 ± 0,1*	4 ± 0,2	4 ± 0,2*	5 ± 0,1	3 ± 0,1*
Кортизол, нг/мл	179 ± 2,4	186 ± 1,9*	182 ± 2,6	188 ± 2,6*	183 ± 1,1	189 ± 2,4*
ИФН-γ, пг/мл	11 ± 2,3	9 ± 1,8	8 ± 3,8	7 ± 0,8	6 ± 1,7	3 ± 0,4*
ИЛ-4, пг/мл	23 ± 5,9	21 ± 4,6	22 ± 3,5	16 ± 2,0*	17 ± 3,7	12 ± 1,6*

Проведен корреляционный анализ между концентрацией мелатонина в периферической крови и показателями теста «открытое поле» (табл. 6). Как видно, снижение горизонтальной активности, исследовательской активности, вертикальной активности, повышение количества фекальных болюсов нарастают по мере снижения концентрации мелатонина в периферической крови. При проведении корреляционного анализа обнаружено присутствие разных по силе и направлению связей между концентрацией мелатонина в периферической крови и показателями тестов в водном «лабиринте» Морриса, а также показателями концентрации кортизола и показателями теста «открытое поле» и тестами водного «лабиринта» Морриса (табл. 6). Как видно, увеличение длины траектории поиска скрытой платформы, снижение времени нахождения видимой платформы и доля времени нахождения животного в области расположения скрытой платформы нарастают по мере снижения концентрации мелатонина в периферической крови.

Таким образом, снижение исследовательской активности, вертикальной активности, повышение количества фекальных болюсов, увеличение длины траектории поиска скрытой платформы, снижение времени нахождения видимой платформы и доля времени нахождения животного в области расположения скрытой платформы нарастают по мере повышения концентрации мелатонина в периферической крови.

Результаты оценки концентрации ИЛ-4, ИФН-γ в периферической крови при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения представлены в табл. 7. Выбор исследуемых цитокинов обусловлен тем, что ИЛ-4 участвует в пролифе-

рации и дифференцировке Th0 в Th2, являющихся эффекторами гуморального иммунного ответа; ИФН-γ участвует в пролиферации и дифференцировке Th0 в Th1, являющихся эффекторами клеточного иммунного ответа.

Установлено снижение концентрации ИЛ-4 на 20-е и 30-е сут. по сравнению с группой СФСДО. Концентрация ИФН-γ снижается на 30 сутки эксперимента. Ранее нами показано, что снижение концентрации в крови указанных цитокинов приводит к дисрегуляции иммунного ответа при десинхронозе в условиях светодиодного освещения, что сопровождается развитием лимфоцитопении, угнетением Th1-и Th2-зависимого иммунного ответа [10, 29].

При проведении корреляционного анализа между показателями этологического статуса и концентрацией цитокинов в периферической крови отмечено, что снижение горизонтальной активности, исследовательской активности, вертикальной активности, повышение количества фекальных болюсов, увеличение длины траектории поиска скрытой платформы, снижение времени нахождения видимой платформы и доля времени нахождения животного в области расположения скрытой платформы ассоциированы со снижением концентрации ИЛ-4 в периферической крови (табл. 7). Снижение горизонтальной активности, исследовательской активности, вертикальной активности, увеличение длины траектории поиска скрытой платформы и доля времени нахождения животного в области расположения скрытой платформы нарастают по мере снижения концентрации ИФН-γ в периферической крови.

Таким образом, при десинхронозе в условиях светодиодного освещения по мере снижения в перифериче-

Корреляция между концентрацией мелатонина, кортизола и показателями этологического статуса при экспериментальном десинхронозе (M ± m)

Таблица 6

Показатели	Мелатонин, нг/мл			Кортизол, нг/мл		
	10-е сут.	20-е сут.	30-е сут.	10-е сут.	20-е сут.	30-е сут.
Горизонтальная активность, количество актов	R = -0,24	R = 0,53	R = 0,99	R = 0,39	R = -0,29	R = -0,03
Исследовательская активность, количество актов	R = 0,71	R = 0,49	R = 0,90	R = -0,62	R = -0,52	R = 0,09
Вертикальная активность, количество актов	R = 0,71	R = 0,06	R = -0,09	R = -0,62	R = -0,80	R = 0,06
Фекальные болюсы, количество актов	R = -0,52	R = -0,63	R = -0,74	R = 0,61	R = 0,12	R = 0,18
Длина траектории, 3 день, м	R = -0,36	R = -0,64	R = -0,52	R = 0,67	R = 0,99	R = 0,24
Длина траектории, 4 день, м	R = -0,47	R = -0,69	R = -0,50	R = 0,69	R = 0,78	R = 0,72
Время нахождения видимой платформы, с	R = -0,47	R = -0,42	R = -0,84	R = 0,58	R = 0,36	R = 0,15
Доля времени, %	R = 0,74	R = 0,64	R = 0,41	R = -0,67	R = -0,23	R = -0,25

Примечание. Здесь и далее — R — коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь (p<0,05)

Таблица 7

Корреляции между концентрацией цитокинов в периферической крови и показателями этологического статуса при экспериментальном десинхронозе ($M \pm m$)

Показатели	ИЛ-4, пг/мл			ИФН- γ , пг/мл		
	10 сут.	20 сут.	30 сут.	10 сут.	20 сут.	30 сут.
Горизонтальная активность, количество актов	R = 0,69	R = 0,47	R = 0,85	R = 0,59	R = 0,64	R = 0,05
Исследовательская активность, количество актов	R = 0,06	R = 0,56	R = 0,90	R = 0,77	R = 0,71	R = 0,06
Вертикальная активность, количество актов	R = 0,06	R = 0,25	R = 0,90	R = 0,77	R = 0,12	R = 0,04
Фекальные болюсы, количество актов	R = -0,39	R = -0,13	R = -0,89	R = -0,17	R = -0,22	R = -0,27
Длина траектории, 3 день, м	R = -0,17	R = -0,55	R = -0,83	R = -0,05	R = -0,53	R = -0,35
Длина траектории, 4 день, м	R = -0,32	R = -0,55	R = -0,47	R = -0,57	R = -0,62	R = -0,41
Время нахождения видимой платформы, с	R = -0,92	R = -0,33	R = -0,53	R = -0,24	R = -0,36	R = -0,22
Доля времени, %	R = 0,25	R = 0,16	R = 0,76	R = 0,63	R = 0,15	R = 0,37

ской крови концентрации ИЛ-4, концентрации ИФН- γ , концентрации мелатонина, повышения концентрации кортизола нарастают признаки тревоги, угнетение ориентировочно-исследовательского поведения, снижение долговременной памяти, способности к обучению и нарушение пространственной ориентации.

Выявленные взаимосвязи можно объяснить прямым влиянием цитокинов на регуляцию процессов нейрогенеза и молекулярно-клеточные механизмы, ответственные за процессы обучения, памяти и познания, за счет взаимодействия со специфичными рецепторами на клетках нервной системы (астроцитах, микроглии, нейронах гиппокампа) [30, 31]. Воздействие цитокинов на нервные клетки обеспечивается, во-первых, активным транспортом цитокинов через гематоэнцефалический барьер, во-вторых, передачей цитокиновых сигналов через афферентные нервные волокна, в частности блуждающего нерва, в-третьих, эффектами цитокинов *in situ* [32, 33]. Цитокины способны повышать собственное проникновение в ЦНС через увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера [34].

References

1. Erren T.C., Reiter R.J. Light Hygiene: Time to make preventive use of insights old and new into the nexus of the drug light, melatonin, clocks, chronodisruption and public health. *Med. Hypotheses*. 2009; 73 (4): 537-41.
2. Martinez-Nicolas A., Ortiz-Tudela E. Madrid J.A., Rol M.A. Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiol. Int*. 2011; 28 (7): 617-29.
3. Vinogradova I.A., Ilyuha V.A., Fedorova A.S., Hizhkin E.A., Unzhakov A.R., Yunash V.D. Age-related changes in physical performance and some biochemical parameters of rat muscles under the influence of light conditions and medi-

cations epiphysis. *Uspekhi-gerontologii*. 2007; 20(1): 66-73. (in Russian)

4. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Bukalev A.V., Popovich I.G., Zabezhinskij M.A., Panchenko A.V., Yndyk M.L., Yurova M.N. Light desynchronization risk of malignant tumors in laboratory animals: state the problem. *Voprosy onkologii*. 2014; 60(2): 15-27. (in Russian)

5. Bondarenko L.A., Mishchenko T.V. Effect of natural light recovery mode for blood pressure indicators in rabbits gipopinealizmom induced periods of light hour. *Fotobiologiya i eksperimentalnaya fotomeditsina*. 2014; 1,2: 54-8. (in Russian)

6. Cernysiov V., Bozaite R., Mauricas M., Girkontaite I. Influence of circadian time and lighting conditions on expression of melatonin receptors 1 and 2 in murine lymphocytes. *In Vivo*. 2014; 28 (5): 831-5.

7. Cernysiov V., Bozaite R., Mauricas M., Girkontaite I. The expression of MTNR3 and nuclear receptors in murine leucocytes. *In Vivo*. 2014; 24 (5): 827-30.

8. Pandi-Perumal S. R., Srinivasan V., Maestroni G. J., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal*. 2006. 273: 2813-38.

9. Zlotos D.P., Jockers R., Cecon E., Rivara S., Witt-Enderby P.A. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers and therapeutic potential. *J. Med. Chem*. 2014; 57 (8): 3161-85.

10. Ogneva, O.I., Osikov M.V., Gizinger O.A., Fedosov A.A. The mechanism of immune status changes in the experimental conditions of desynchronization in LED lighting. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3; Available at: URL: <http://www.science-education.ru/123-19791> (Accessed: 22 January 2016). (in Russian)

11. Shurlygina A.V., Kovshik I.G., Hoshhenko O.M., Mel'nikova E.V., Panteleeva N.G., Trufakin V.A. The impact breached light conditions on the content of interferon gamma in blood plasma and the proliferative activity of the lymphoid organs of mice cells. *Tsitokiny i vospalenie*. 2010; 9 (1): 21-4. (in Russian)

12. Juster R.P., Sindi S., Marin M.F., Perna A., Hasheimi A., Pruessner J.C. et al. A clinical allostatic load index is associated with burnout symptoms and hypocortisolemic

profiles in healthy workers. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36 (6): 797-805.

13. McEwen B.S., Karatsoreos I.N. Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis and Allostatic Load. *Sleep Med. Clin.* 2015; 10 (1): 1-10.

14. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9 (1): 46-56.

15. Steinman, L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol.* 2004; 5 (6): 575-581.

16. Huang Y., Henry C.J., Dantzer R., Johnson R.W., Godbout J.P. Exaggerated sickness behavior and brain proinflammatory cytokine expression in aged mice in response to intracerebroventricular lipopolysaccharide. *Neurobiol. Aging*. 2008; 29 (11): 1744-53.

17. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25 (2): 181-213.

18. O'Donnell L.A., Henkins K.M., Kulkarni A., Matullo C.M., Balachandran S., Pattisapu A.K. et al. Interferon gamma induces protective non-canonical signaling pathways in primary neurons. *Neurochem.* 2015; 135 (2): 309-22.

19. Pertsov S.S. Desynchronization and erosive and ulcerative lesions of the stomach in rats active or passive in the open-field test: effect of exogenous melatonin. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2003; (3): 283-6. (in Russian)

20. Trufakin V.A., Shurlygina A.V., Michurina S.V. Lymphatic system — circadian time organization and desynchronization. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (1): 5-12. (in Russian)

21. Hall C.S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity. *J. comp. physiol. Psychol.* 1936; 22: 345-52.

22. Koplík E.V., Salieva P.M., Gorbunova A.V. The test of «open field» as a prognostic criterion of stability Wistar rats to emotional stress. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* 1995; 45 (4): 775-81. (in Russian)

23. Jumatov E.A., Meshherjakova O.A. Prediction of resistance to emotional stress on the basis of individual testing

behavior. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* 1990; 40 (3): 575-80. (in Russian)

24. Majorov O.Ju. Evaluation of individual-typological features of behavior and the stability of the intact male albino rats on the basis of normal factor model ethological range of indicators in the «open field» test. *Klinicheskaya informatika i telemeditsina*. 2011; 7 (8): 21-32. (in Russian)

25. Russe P.A. Relationships between exploratory behaviour and fear: a review. *Brit. J. Psychol.* 1973; 64: 417-33.

26. Cho Y., Ryu S.H., Lee B.R., Kim K.H., Lee E., Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol. Int.* 2015; 32 (9): 1294-310.

27. Hetagurova L.G. eds. *Stress (chronomedical aspects): monograph*. Vladikavkaz : Proekt-Press; 2010. (in Russian)

28. Hasnulín V.I., Hasnulína A.V., Krasil'nikova V.A. Psycho-physiological processes and desynchronization young people from different regions of Siberia during the transition to daylight saving time in 2010. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2010; (6-1): 279-83. (in Russian)

29. Osikov M.V., Gizinger O.A., Ogneva O.I. Effect of melatonin on blood cytokine profile in experimental desynchronization. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17 (special issue): 301-302. (in Russian)

30. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25 (2): 181-213.

31. McAfoose J., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33 (3): 355-66.

32. Banks W.A., Farr S.A., Morley J.E. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*. 2003; 10 (6): 319-27.

33. Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *Journal of neuroimmunology*. 1993; 47: 169-76.

34. Banks W.A., Erickson M.A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37 (1): 26-32.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович, доктор мед. наук, проф., каф. патологической физиологии, вед. науч. сотр. научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России