

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092

Осиков М.В.<sup>1,2</sup>, Бойко М.С.<sup>1</sup>, Огнева О.И.<sup>1</sup>, Федосов А.А.<sup>3,4</sup>

## Этолого-иммунологические взаимосвязи при экспериментальном десинхронозе в условиях люминисцентного освещения

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 70;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

**Цель** – изучение особенностей иммунного статуса и поведенческой активности при экспериментальном десинхронозе в условиях люминисцентного освещения.

**Методы.** Световой десинхроноз создавали у морских свинок круглосуточным (24 ч) содержанием в условиях люминисцентного освещения. Для анализа этологического статуса использовали: тест открытое поле, водный «лабиринт» Морриса, определяли в крови содержание интерлейкина-4 (IL-4), интерферона-γ (INF-γ), концентрацию мелатонина и кортизола.

**Результаты.** При экспериментальном десинхронозе в условиях круглосуточного люминисцентного освещения зафиксировано снижение концентрации в крови IL-4, INF-γ и мелатонина и увеличение концентрации кортизола на 10-е, 20-е и 30-е сутки. Корреляционный анализ показал, что при экспериментальном десинхронозе в условиях люминисцентного освещения появляется чувство тревоги, нарастает угнетение ориентировочно-исследовательской активности по мере снижения концентрации мелатонина и повышения уровня кортизола в периферической крови.

**Заключение.** Изменения этологического и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминисцентного освещения прогрессируют по мере снижения концентрации мелатонина и повышения уровня кортизола в крови.

**Ключевые слова:** этология; десинхроноз; люминисцентное освещение; мелатонин; кортизол; интерлейкин-4 (IL-4); интерферон-γ (INF-γ).

**Для цитирования:** Осиков М.В., Бойко М.С., Огнева О.И., Федосов А.А. Этолого-иммунологические взаимосвязи при экспериментальном десинхронозе в условиях люминисцентного освещения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(3): 58–67.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.58-67

**Участие авторов:** разработка идеи, концепции и дизайна работы, критическая редакция текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи – Осиков М.В.; анализ полученных данных, заготовка статьи и последующая редакция – Бойко М.С.; проведение экспериментальной части работы, статистическая обработка данных, интерпретация полученных данных, заготовка статьи, редактирование – Огнева О.И.; анализ полученных данных, редактирование – Федосов А.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Бойко Маргарита Сергеевна, e-mail: ritkaboyko@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.05.2023

Принята к печати 12.07.2023

Опубликована 20.09.2023

Osikov M.V.<sup>1,2</sup>, Boyko M.S.<sup>1</sup>, Ogneva O.I.<sup>1</sup>, Fedosov A.A.<sup>3,4</sup>

## Ethological and immunological interrelations in experimental desynchronization under fluorescent lighting conditions

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Vorovskogo St. 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Vorovskogo St. 70, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ostroityanova St. 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

<sup>4</sup>Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation

**Aim.** To identify changes in immune status and behavioral activity during experimental desynchronization under conditions of fluorescent lighting.

**Methods.** Light desynchronization was created by exposing guinea pigs to 24 hr of fluorescent light. To analyze the ethological status, we used an open field test, a Morris water maze, and the concentrations of IL-4, IFN- $\gamma$ , melatonin, and cortisol in the blood were measured.

**Results.** During experimental desynchronization under fluorescent light, blood IL-4, IFN- $\gamma$  decreased and melatonin increased. There was an increase in the concentration of cortisol on days 10, 20 and 30. Correlation analysis revealed that in experimental desynchronization, anxiety and depression of research activity increased as the concentration of melatonin decreased and as the concentration of blood cortisol increased.

**Conclusions.** Changes in the ethological and immune status during experimental desynchronization under fluorescent light progress as the concentration of melatonin decreases and the concentration of cortisol in the blood increases.

**Keywords:** etiology; desynchronization; fluorescent lighting; melatonin; cortisol; IL-4; IFN- $\gamma$

**For citation:** Osikov M.V., Boyko M.S., Ogneva O.I., Fedosov A.A. Ecological and immunological relationships in experimental desynchronization under fluorescent lighting conditions. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(3) 58–67. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.58-67

**Author's contribution:** development of the idea, concept and design of the work, critical editing of the text of the article, approval of the final version of the article – Osikov M.V.; analysis of the data obtained, preparation of the article and subsequent editing – Boyko M.S.; carrying out the experimental part of the work, statistical data processing, interpretation of the data obtained, preparation of the article, editing – Ogneva O.I.; analysis of the obtained data, editing – Fedosov A.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** *Margarita S. Boyko*, assistant department pathophysiology South Ural State Medical University, e-mail: ritkaboyko@yandex.ru

### Information about the authors:

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 09.05.2023

Accepted 12.07.2023

Published 20.09.2023

## Введение

В настоящее время все большее число людей находится в ситуациях, когда их привычный жизненный уклад полностью или частично перестраивается: это перемещения через несколько часовых поясов за короткий промежуток времени, работа в условиях вахтовой организации труда в приполярных областях и на Крайнем Севере, работа в ночные смены или по «скользящему» графику и другие обстоятельства, частично или полностью ломающие привычный уклад жизни [1]. Сменный труд, особенно у работников умственного труда с высокой степенью нервно-эмоционального напряжения, рассматривается как стресс-фактор, приводящий к нарушениям фазовой

архитектоники циркадианной системы организма [2]. Десинхроноз характеризуется нарушением соотношения фаз суточных ритмов различных физиологических систем как между собой, так и с внешними физическими и социальными датчиками времени, что влияет на продолжительность и качество сна, ведет к развитию хронической усталости, головной боли, потери внимания, ухудшению когнитивной функции, умственной деятельности, снижению способности к обучению и повышению тревожного компонента поведения [3]. Показано, что у людей, часто попадающих в условия изменения циркадианных ритмов (пилоты международных рейсов, медицинские работники, опе-

раторы, машинисты, полицейские, обслуживающий персонал), увеличивается риск развития иммунодефицитных состояний, аллергических и онкологических заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, дефицита внимания и психических заболеваний [4, 5].

В патогенезе последствий нарушений циркадианных ритмов одним из звеньев может выступать нарушение работы нейромедиаторных систем, обеспечивающих передачу нервного импульса. Дисбаланс в продукции и секреции нейромедиаторов приводит к нарушению функциональной активности нейронов. Еще одним звеном патогенеза может выступать дисфункция иммунной системы. Механизмы иммунных нарушений, возникающие при десинхронозе, связаны с рассогласованием суточных биоритмов функциональной активности иммунокомпетентных клеток, среди которых основными являются пролиферация, продукция цитокинов, что приводит к дизрегуляции иммунного ответа [6]. В литературе представлены единичные сведения о взаимосвязи изменений неврологического статуса и иммунного статуса при десинхронозе.

**Цель работы** – выявление изменений иммунного статуса и поведенческой активности при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения.

### Методика

Работа выполнена на 114 половозрелых морских свинок массой  $300 \pm 50$  г. Животных содержали в стандартных помещениях вивария и случайным образом распределили на 3 группы: 1 группа ( $n = 32$ ) – интактные, содержались в условиях естественного освещения, 2 группа – (СФЛО) в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения, 3-я группа – десинхроноз – в условиях круглосуточного (24 ч) люминесцентного освещения – ДЕСЛО ( $n = 82$ ). Эксперименты проводились в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными европейским научным фондом и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом университета. Длительность эксперимента составила 30 сут. Анализировались результаты тестирования регистрируемые на 10-е, 20-е и 30-е сут эксперимента. Десинхроноз моделировали содержанием животных в условиях круглосуточного люминесцентного освещения. Поведенческое фенотипирование оценивали с помощью тестов «открытое поле» и «водный лабиринт Морриса».

Поведенческую активность исследовали в тесте «открытое поле», регистрировали горизонтальную активность, вертикальную активность, исследовательскую активность, подсчитывали число актов груминга, количество фекальных болюсов. Водный «лабиринт» Морриса предназначен для оценки когнитивной функции. В тесте со скрытой платформой регистрировали среднее время поиска скрытой под водой платформы и среднюю (2 попытки) длину траектории достижения платформы. В тесте на зрительное восприятие регистрировали время нахождения платформы. В тесте без платформы регистрировали время пребывания животного в каждом секторе, рассчитывали процент времени присутствия животного в области расположения платформы.

Методом иммуноферментного анализа на аппарате «Иммулайт 2000» (США) определяли в периферической крови концентрацию интерлейкина 4 (IL-4), интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) с помощью специфических для морских свинок тест-систем производителя «Uscn. Life Science Inc.» (Китай), концентрацию мелатонина и кортизола – с помощью специфических для морских свинок тест-систем производителя «Cusabio» (Китай). Уровень IL-4 и INF- $\gamma$  выражали в пг/мл, уровень мелатонина, кортизола – в нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 10.0 for Windows». Характеристика выборок представлена в формате « $M \pm m$ », где  $M$  – среднее арифметическое значение признака,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (U – Манна–Уитни, WW – Вальда–Вольфовитца). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Анализ показателей концентрации IL-4, INF- $\gamma$ , мелатонина и кортизола в периферической крови у животных в условиях стандартного фиксированного люминесцентного освещения (СФЛО) не выявил значимых различий на 10-е 20-е и 30-е сут эксперимента при сравнении с естественным освещением (**табл. 1**).

Анализ поведения животных в тесте «открытое поле» при люминесцентном освещении на 10-е сут эксперимента выявил статистически значимое повышение горизонтальной и вертикальной активности, на 20-е сут – снижение количества актов груминга, на 30-е сут повышение горизонтальной активности и снижение

Таблица 1/ Table 1

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

**Concentrations of cytokines, melatonin and cortisol in peripheral blood in desynchronosis under fluorescent lighting conditions, (M±m)**

Показатели Indicators	Группа 1 ЕО (n=8) Group 1 ЕО (n=8)	10-е сут Day 10		20-е сут Day 20		30-е сут Day 30	
		Группа 2 СФЛО (n=6) Group 2 SFLO (n=6)	Группа 3 ДЕСЛО (n=6) Group 4 DESLO (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8) Group 2 SFLO (n=8)	Группа 3 ДЕСЛО (n=8) Group 4 DESLO (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6) Group 2 SFLO (n=6)	Группа 3 ДЕСЛО (n=8) Group 4 DESLO (n=8)
		ИФН-γ, пг/мл IFN-γ, pg/mL	8,86±2,52	8,57±2,80	5,24±1,65	9,76±2,17	5,11±0,92*
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/mL	25,20±7,49	26,24±3,56	16,00±2,86*	21,75±1,99	15,23±3,02*	18,02±1,06	14,18±1,71*
Мелатонин, нг/мл Melatonin, ng/mL	5,22±0,43	4,63±0,16	4,04±0,22*	4,34±0,09	3,88±0,33*	4,21±0,03	3,40±0,20*
Кортизол, нг/мл Cortisol, ng/mL	171,11±5,19	177,92±1,71	187,40±1,61*	183,08±4,27	188,00±2,17*	179,52±3,79	190,42±2,67*

**Примечание.** \* – значимые (p<0,05) различия с группой СФЛО.

**Note.** \* – significant (p<0.05) differences with SFLO group.

Таблица 2 / Table 2

**Показатели теста «открытое поле» при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения, (M±m)**

**Open field test scores in desynchronosis under fluorescent lighting conditions, (M±m)**

Показатели Indicators	Группа 1 ЕО (n=8) Group 1 ЕО (n=8)	10-е сутки Day 10		20-е сутки Day 20		30-е сутки Day 30	
		Группа 2 СФЛО (n=6) Group 2 SFLO (n=6)	Группа 3 ДЕСЛО (n=6) Group 4 DESLO (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8) Group 2 SFLO (n=8)	Группа 3 ДЕСЛО (n=8) Group 4 DESLO (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6) Group 2 SFLO (n=6)	Группа 3 ДЕСЛО (n=8) Group 4 DESLO (n=8)
		ГА, количество актов GA, number of acts	19,25±4,96	29,67±2,79*	30,67±3,90	23,00±3,11	50,75±5,80* #
ВА, количество актов VA, number of acts	1,50±0,18	2,67±0,21*	2,00±0,37	1,67±0,42	1,50±0,19	2,00±0,37	2,25±0,49
ИА, количество актов IA, number of acts	3,50±0,62	5,00±0,97	2,33±0,21*	2,67±0,21	1,25±0,16* #	3,33±0,21	1,50±0,19* #
ГР, количество актов GR, number of acts	3,37±0,46	1,67±0,42	3,33±0,21*	1,33±0,21*	1,75±0,31	2,67±0,76	2,00±0,46
ФБ, количество актов FB, number of acts	7,37±0,80	5,00±1,32	7,83±1,08*	5,33±0,76	8,00±1,28*	4,33±0,42*	8,25±0,86*

**Примечание.** \* – значимые (p<0,05) различия с группой СФЛО; # – значимые (p<0,05) различия с 10-ми сутками в группе ДЕСЛО; & – значимые (p<0,05) различия с 20-ми сутками в группе ДЕСЛО. ГА – горизонтальная активность, ВА – вертикальная активность, ИА – исследовательская активность, ГР – груминг, ФБ – фекальные болюсы.

**Note.** \* – significant (p<0.05) differences with SFLO group; # – significant (p<0.05) differences with 10 days in DESLO group; & – significant (p<0.05) differences with 20 days in DESLO group. GA – horizontal activity, VA – vertical activity, IA – exploratory activity, GR – grooming, FB – fecal boluses.

количества фекальных болюсов (табл. 2). При оценке когнитивной функции животных в тесте со скрытой платформой в водном «лабиринте Морриса» время нахождения скрытой под водой платформы на 10-е и 20-е сут не отличается от регистрируемого в группе содержавшейся в условиях естественного освещения в дни проведения данного исследования (табл. 3).

На 30-е сут время от запуска животных в бассейн до нахождения ими платформы статистически значимо уменьшается со 2-го по 4-й день проведения тестирования. При исследовании длины траектории поиска скрытой платформы не обнаружено отличий на 10-е и 20-е сут от группы естественного освещения во все дни проведения методики тестирования

Таблица 3 / Table 3

**Тест водного «лабиринта» Морриса при десинхронизации в условиях люминесцентного освещения, (M±m)  
Morris water “maze” test in desynchronization under fluorescent lighting conditions, (M±m)**

Показатели Indicators	Группа 1 ЕО Group 1 ЕО (n=8)	10-е сутки Day 10		20-е сутки Day 20		30-е сутки Day 30	
		Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 3 ДЕСЛО (n=6)	Группа 2 СФЛО (n=8)	Группа 3 ДЕСЛО (n=8)	Группа 2 СФЛО (n=6)	Группа 3 ДЕСЛО (n=8)
		Group 2 SFLO (n=6)	Group 4 DESLO (n=6)	Group 2 SFLO (n=8)	Group 4 DESLO (n=8)	Group 2 SFLO (n=6)	Group 4 DESLO (n=8)
Время нахождения платформы Platform dwell time							
1 день, с Day 1, s	86,38±1,71	86,83±1,10	78,83±5,84	75,25±5,13	81,37±2,29*	84,33±3,58	76,13±5,54
2 день, с Day 2, s	76,81±4,06	78,83±5,64	75,00±6,80	59,63±7,15	78,00±4,81*	64,00±3,18*	65,28±5,63
3 день, с Day 3, s	58,31±6,16	60,33±5,24	62,17±8,88	60,13±5,57	72,88±9,64*	46,67±5,57*	51,38±7,86
4 день, с Day 4, s	35,19±5,45	22,50±2,69	51,67±4,51*	46,87±3,92	51,87±4,05	18,17±2,89*	23,13±1,85
Длина траектории поиска платформы Length of the platform search path							
1 день, м Day 1, m	19,62±1,25	20,03±1,92	19,90±0,54	18,48±1,88	22,66±0,64*	22,22±1,73	25,62±0,76* # &
2 день, м Day 2, m	17,49±0,87	18,09±1,13	17,43±0,23	17,53±1,31	21,21±0,77* #	19,23±1,11	21,75±1,49* #
3 день, м Day 3, m	14,68±1,04	14,36±1,42	15,35±1,55	13,89±0,94	21,12±0,38* #	13,15±1,11	21,18±0,50* # &
4 день, м Day 4, m	13,54±0,39	14,30±1,27	14,24±1,19	12,80±0,75	14,94±0,82	11,27±0,30	18,34±0,81* # &
Время нахождения видимой платформы Time to locate visible platform							
Время, с Time, s	68,63±6,59	55,67±3,55	69,67±9,92	49,75±3,52*	73,00±7,53*	53,67±5,32*	86,00±7,44* #
Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы Percentage of time the animal is in the area where the underwater platform is located							
Доля времени, % Proportion of time, %	69,30±5,88	71,33±2,56	56,00±2,90*	70,25±3,71	53,75±2,69*	71,33±3,04	45,50±2,47* # &

**Примечание.** \* – значимые (p<0,05) различия с группой СФЛО; # – значимые (p<0,05) различия с 10-ми сутками в группе ДЕСЛО; & – значимые (p<0,05) различия с 20-ми сутками в группе ДЕСЛО.

**Note.** \* – significant (p<0.05) differences with the SFLO group; # – significant (p<0.05) differences with 10 days in the DESLO group; & – significant (p<0.05) differences with 20 days in the DESLO group.

(табл. 3). На 30-е сут эксперимента отмечено уменьшение длины траектории только в 4-й день проведения тестирования. При тестировании на зрительное восприятие время нахождения видимой платформы укорачивается на 20-е и 30-е сут по сравнению с группой естественного освещения (табл. 3). Это свидетельствует о лучшем восприятии объекта, освещаемого искусственным источником света, что способствует улучшению пространственной ориентации по наружным ориентирам. При оценке теста без платформы доля времени нахождения животного в той области, где ранее располагалась скрытая платформа на 10-е, 20-е и 30-е сут не отличается от группы естественного освещения (табл. 3).

При экспериментальном десинхронозе в условиях круглосуточного люминесцентного освещения (ДЕСЛО) снижается концентрация IL-4 и INF- $\gamma$  в периферической крови на 20-е и 30-е сут при сравнении с данными группы СФЛО – стандартного фиксированного люминесцентного освещения (табл. 1). При оценке концентрации цитокинов в динамике 10-е – 30-е сут десинхроноза не обнаружено значимых отличий на 20-е сут по сравнению с 10-ми и на 30-е сут по сравнению с 10-ми и 20-ми.

При десинхронозе в условиях люминесцентного освещения концентрация мелатонина в периферической крови снижается на 10-, 20- и 30-е сут (табл. 1). Концентрация кортизола в периферической крови повышается на 10-, 20- и 30-е сутки. При оценке концентрации мелатонина и кортизола в динамике 10–30-е сут десинхроноза не обнаружено значимых различий.

При экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения в тесте «открытое поле» установлено, что исследовательская активность животных снижается на 10, 20 и 30-е сут, горизонтальная активность повышается на 20-е сут и снижается на 30-е сут наблюдения, вертикальная активность значимо не изменяется во все сроки наблюдения; количество фекальных болюсов увеличивается на 20-е и 30-е сут, количество актов груминга увеличивается только на 10-е сут эксперимента (табл. 2). В тесте со скрытой платформой водного «лабиринта» Морриса наблюдается увеличение времени нахождения животными платформы на 20-е и 30-е сут эксперимента, увеличение длины траектории поиска платформы – на 20-е и 30-е сут (табл. 3). При проведении теста на зрительное восприятие отмечено увеличение времени нахождения видимой платформы на 20-е и 30-е сут эксперимента (табл. 3). В тесте без платформы уменьшается доля времени нахождения животного в области рас-

положения подводной платформы на 10, 20 и 30-е сут эксперимента (табл. 3).

Далее был проведен корреляционный анализ (табл. 4). Результаты корреляционного анализа показали присутствие сильной положительной связи между концентрацией IL-4 в периферической крови и горизонтальной активностью на 30-е сут эксперимента, средней силы положительной связи с исследовательской активностью на 20-е сут, сильной положительной связи на 30-е сут эксперимента. Продемонстрирована сильная положительная связь между концентрацией IL-4 и вертикальной активностью на 30-е сут, сильная отрицательная связь с количеством фекальных болюсов на 30-е сут. Имеется средней силы положительная связь между концентрацией INF- $\gamma$  и горизонтальной активностью на 10-е и 20-е сут, сильная положительная связь с исследовательской активностью на 10-е и 20-е сут, сильная положительная связь с вертикальной активностью на 10-е сут. Показано наличие средней силы отрицательной связи между концентрацией IL-4 и длиной траектории нахождения платформы на 20-е сут в 1-й, 3-й и 4-й день тестирования, сильной отрицательной связи на 30-е сут в 1-й и 3-й дни, средней силы отрицательной связи в 4-й день проведения методики. Отмечено присутствие сильной отрицательной связи концентрации IL-4 с временем нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие на 10-е сут, средней силы отрицательной связи на 30-е сут. Имеется сильная положительная связь с долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 30-е сут эксперимента. Продемонстрировано наличие сильной отрицательной связи между концентрацией INF- $\gamma$  в периферической крови и длиной траектории нахождения платформы на 20-е сут в 1-й день проведения тестирования по методике, средней силы отрицательной связи в 3-й и 4-й дни проведения тестирования по этой методике, средней силы отрицательной связи на 30-е сут во 2-й и 4-й дни тестирования. Не обнаружено связи между концентрацией INF- $\gamma$  в периферической крови и временем нахождения видимой платформы в тесте на зрительное восприятие на всех сроках эксперимента. Продемонстрирована средней силы положительная связь между концентрацией INF- $\gamma$  и долей времени нахождения животного в области расположения подводной платформы на 10-е сут эксперимента. Следовательно, снижение долговременной памяти усугубляется по мере снижения концентрации IL-4, снижение способности к обучению, нарушение пространственной ориентации нарастают по мере снижения концентрации IL-4 и INF- $\gamma$  в периферической крови.

Таблица 4 / Table 4

**Корреляционная матрица между иммунным статусом и показателями этологического статуса, концентрацией мелатонина и кортизола при десинхронозе в условиях люминесцентного освещения**  
**Correlation matrix between immune status and indices of ethological status, melatonin and cortisol concentrations in desynchronosis under fluorescent lighting conditions**

Показатели Indicators	ИЛ-4 IL-4			ИФН-γ IFN-γ		
	10-е сутки Day 10	20-е сутки Day 20	30-е сутки Day 30	10-е сутки Day 10	20-е сутки Day 20	30-е сутки Day 30
Горизонтальная активность Horizontal activity	R=0,02	R= - 0,05	R=0,36	R=0,36	R= - 0,32	R=0,58
Исследовательская активность Research activity	<b>R=0,98</b>	R=0,44	R=0,49	<b>R=0,65</b>	R=0,76	R=0,36
Вертикальная активность Vertical activity	R=0,49	R=0,14	R=0,19	R=0,14	R=0,17	R=0,04
Фекальные болюсы Fecal boluses	R= - 0,24	R= - 0,43	<b>R= - 0,82</b>	<b>R= - 0,80</b>	R= - 0,15	<b>R= - 0,69</b>
Груминг Grooming	R=0,25	R=0,22	R=0,28	R= - 0,18	R= - 0,15	R= - 0,13
Длина траектории 1 день, м Trajectory length day 1, m	R= - 0,09	<b>R= - 0,60</b>	R= - 0,40	R= - 0,18	R= - 0,71	R= - 0,13
Длина траектории 2 день, м Trajectory length day 2, m	R=0,28	<b>R= - 0,76</b>	R= - 0,03	R= - 0,09	R= - 0,83	<b>R= - 0,69</b>
Длина траектории 3 день, м Trajectory length day 3, m	R= - 0,39	R= - 0,35	<b>R= - 0,84</b>	R= - 0,12	R= - 0,64	R= - 0,36
Длина траектории 4 день, м Trajectory length day 4, m	R= - 0,28	R= - 0,39	R= - 0,39	R= - 0,18	R= - 0,68	R= - 0,38
Время нахождения видимой платформы, с Time of finding the visible platform, s	R= - 0,28	R= - 0,31	<b>R= - 0,54</b>	<b>R= - 0,98</b>	R= - 0,19	<b>R= - 0,66</b>
Доля времени нахождения животного в области расположения подводной платформы, % Percentage of time the animal is in the area where the underwater platform is located, %	R=0,74	R=0,18	<b>R=0,76</b>	R=0,74	R=0,05	<b>R=0,57</b>
Мелатонин Melatonin	R=0,39	R=0,05	R=0,93	R=0,08	R=0,36	R=0,56
Кортизол Cortisol	R= - 0,95	<b>R= - 0,83</b>	R= - 0,96	<b>R= - 0,93</b>	R= - 0,56	<b>R= - 0,63</b>

**Примечание.** R – коэффициент корреляции Спирмена, полужирным выделена достоверная связь ( $p < 0,05$ ).

**Note.** R – Spearman’s correlation coefficient, bold indicates reliable relationship ( $p < 0.05$ ).

Признаки тревоги усиливаются по мере снижения концентрации ИЛ-4, признаки угнетения ориентировочно-исследовательской активности нарастают по мере снижения концентрации ИЛ-4 и ИФН-γ в периферической крови. Снижение концентрации цитокинов в крови, с одной стороны, может быть связано с угнетением их продукции лимфоцитами вследствие уменьшения количества последних. С другой стороны, снижение концентрации в крови ИЛ-4 и ИФН-γ имеет значение в снижении количества лимфоцитов, так как они являются факторами роста для лимфоцитов.

### Обсуждение

Полагаем, что изменения этологического статуса при десинхронозе у животных являются отражением стресс-реакции. Стресс может иметь разрушительные последствия для поведения, познания и мотивации [7]. Лимбическая система, в том числе гиппокамп, а также ретикулярная формация контролируют проявление эмоций и ориентировочно-исследовательское поведение [7]. Полагают, что стресс-индуцированная гиперсекреция глюкокортикоидов вызывает

атрофические изменения в гиппокампе через специфическое взаимодействие глюкокортикоидов с рецепторами на нейронах, что приводит к дефициту внимания и памяти [8, 9]. Гормоны стресса, в частности кортизол, оказывают специфическое влияние на долговременную память: повышение их концентрации способствует формированию новых воспоминаний, ингибируя использование старой информации [9]. Кортизол-индуцированное нарушение рабочей памяти связывают с активацией двух видов кортико-стероидных ядерных рецепторов, которые экспрессируются в гиппокампе: I тип (минералокортикоидные), II тип (глюкокортикоидные) [10]. Действие адреналина на нейроны ретикулярной формации способствует угнетению у животных ориентировочно-исследовательского поведения [11].

При десинхронозе снижение концентрации мелатонина приводит к отмене его нейропротекторных и антиоксидантных эффектов в ЦНС и способствует развитию дефицита когнитивной функции [12]. Снижение уровня мелатонина при десинхронозе напрямую снижает активность ГАМК-ергической системы, что вызывает недостаточность функционирования тормозных систем мозга. Снижение активности ГАМК-ергической системы может влиять на угнетение исследовательской активности и развитие тревожно-фобического состояния экспериментальных животных, снижение памяти [13].

Снижение двигательной активности и исследовательского поведения у морских свинок при десинхронозе, в том числе, связано с ингибированием дофаминовой передачи нервных импульсов в головном мозге. Длительная световая экспозиция вызывает нарушение функционирования дофаминергической системы мозга [14]. Блокада дофаминовых рецепторов или низкая продукция дофамина сопровождается выраженным снижением двигательной активности, исследовательской мотивации, нарушением памяти и внимания [14, 15].

Кроме того, повышение концентрации глутамата в плазме приводит к появлению признаков тревоги при десинхронозе. Повышение концентрации глутамата в ЦНС и усиление передачи сигнала в глутаматергических синапсах нейронов гиппокампа при десинхронозе могут приводить к повышенной тревожности, угнетению процессов формирования памяти [16].

Угнетение пространственной ориентации животных при десинхронозе может быть обусловлено нарушением функционирования системы позиционирования мозга с участием «клеток места», «клеток направления» в гиппокампе, «клеток координатной сетки» в энторинальной коре [14–16].

Таким образом, прогрессирующее усиление тревоги, угнетение ориентировочно-исследовательского поведения, снижение способности к обучению, снижение долговременной памяти, нарушение ориентации в пространстве у животных при десинхронозе можно объяснить снижением уровня мелатонина, приводящего к отмене его эффектов на межнейронную передачу импульсов в гиппокампе с участием ГАМК, дофамина, глутамата и повышением уровня кортизола, вызывающего атрофические изменения в нейронах гиппокампа.

Механизм депрессии адаптивного иммунитета при десинхронозе является многофакторным. Во-первых, имеет значение лимфоцитопения, снижение количества эффекторов гуморального и клеточного иммунного ответа. Во-вторых, имеет значение дизрегуляция иммунного ответа в связи с уменьшением концентрации в крови IL-4 и INF- $\gamma$ . Снижение концентрации цитокинов в крови, с одной стороны, связано с угнетением их продукции лимфоцитами вследствие уменьшения количества последних, с другой – снижение концентрации мелатонина в крови вносит вклад в ограничение продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками [7, 8]. В-третьих, изменения адаптивного иммунитета могут быть обусловлены отменой стимулирующего влияния мелатонина на функциональную активность лимфоцитов, реализующегося через специфические к нему рецепторы [17].

Полагаем, что изменения этологического статуса при десинхронозе, в определенной мере, связаны с изменениями иммунного статуса. В настоящее время функция иммунной системы рассматривается в совокупности с функцией нервной и эндокринной систем в составе многофункциональной, многокомпонентной нейро-иммунно-эндокринной системы регуляции гомеостаза [18]. Установлено, что кора больших полушарий, базальные ядра, задние и передние гипоталамические поля, лимбическая система, ретикулярная формация, ядра шва, миндалевидный комплекс участвуют в регуляции иммунного ответа [19, 20]. ГАМК, серотонин, дофамин, глутамат, бета-эндорфин, энкефалины, цитомедины через взаимодействие со специфическими рецепторами на иммунокомпетентных клетках регулируют функциональную активность, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток [21]. Медиаторы вегетативной нервной системы (адреналин, норадреналин, ацетилхолин) обладают способностью модулировать иммунные реакции [17, 20]. Установлено регулирующее влияние иммунной системы на синтез нейромедиаторов [22].

Анализ представленных данных позволяет сделать заключение, что чувство тревоги, угнетение ори-

антирочно-исследовательской активности, снижение долговременной памяти, снижение способности к обучению, нарушение пространственной ориентации нарастают по мере снижения концентрации IL-4, снижения концентрации INF- $\gamma$  в периферической крови, депрессии Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

Большинство исследований нейро-иммунных взаимодействий проведены при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях, травматических повреждениях. Отмечено, что они реализуются преимущественно за счет гуморальных влияний [20, 22]. Клетки микроглии астроциты являются основными иммунными эффекторными клетками мозга и наряду с цитотоксическими Т-клетками играют важную роль в нейрогенезе и формировании пространственной памяти [23]. В присутствии активирующего стимула клетки микроглии модулируют иммунный ответ, через секрецию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-4, IL-6, INF- $\gamma$  [19, 21, 24].

Эффекты цитокинов реализуются через рецепторы на астроцитах, олигодендроцитах, нейронах, эндотелиальных клетках в ЦНС, что способствует нейрогенеративным расстройствам, нарушению памяти, процессов познания. В частности, повышение уровня TNF- $\alpha$  сопряжено с нейродегенеративными процессами в гиппокампе через стимуляцию специфических рецепторов TNFR1, что приводит к формированию депрессии. Введение IL- $\beta$  непосредственно в дорсальную область гиппокампа приводит к нарушению памяти [24]. Повышение продукции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  сглаживает суточный ритм поведенческой активности путем снижения экспрессии мРНК для часовых генов, контролирующей амплитуду ритмов активности [21]. Отмечено, что повышенный уровень в плазме IL-4 способствует улучшению пространственного обучения, а TNF- $\gamma$  обладает нейропротекторными свойствами по отношению к нейронам гиппокампа [21]. Цитокины изменяют поведенческие реакции путем снижения обратного захвата серотонина, снижения экспрессии рецептора серотонина 1A, снижения синтеза и обратного захвата дофамина, стимуляции высвобождения глутамата и уменьшения его обратного захвата, что приводит к эксайтотоксичности и снижению производства трофических факторов [19]. IL-1 $\beta$  и - $\alpha$  активируют стресс-реализующую систему. IL-1 $\beta$  непосредственно воздействует на нейросекреторные клетки гипоталамуса, стимулируя выработку кортиколиберина, что в последующем приводит к повышению концентрации кортизола в периферической крови.

Источником цитокинов в головном мозге могут быть периферические клетки иммунной системы

(моноциты, макрофаги, Th17 и другие Т-клетки) [18]. 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* [19]. Цитокины способны повышать собственное проникновение в ЦНС через увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [17]. Активированные Т-лимфоциты мигрируют через ГЭБ, секретируют цитокины регулирующие нейрогенез в гиппокампе и молекулярно-клеточные механизмы, ответственные за процессы обучения, памяти и познания [20].

### Заключение

При экспериментальном десинхронозе в условиях круглосуточного люминесцентного освещения в динамике 10-30 сут наблюдений снижается концентрация в крови IL-4 и TNF- $\gamma$ , концентрация кортизола повышается, а мелатонина снижается, появляются признаки тревоги, угнетения ориентировочно-исследовательского поведения, ухудшения долговременной памяти и способности к обучению, нарушения пространственной ориентации. Изменения этиологического и иммунного статуса при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения прогрессируют по мере снижения концентрации мелатонина и повышения концентрации кортизола в крови.

### Литература/References

1. Marqueze E.C., Nogueira L. FR., Vetter C., Skene D.J., Cipolla-Neto J., Moreno C.R.C. Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types. *J Pineal Res.* 2021; 71(2): e12750. doi: 10.1111/jpi.12750
2. Ishihara A., Courville A.B., Chen K.Y. The Complex Effects of Light on Metabolism in Humans. *Nutrients.* 2023; 15(6): 1391. doi: 10.3390/nu15061391
3. Boivin D.B., Boudreau P., Kosmadopoulos A. Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. *J Biol Rhythms.* 2022 Feb; 37 (1): 3-28. doi: 10.1177/07487304211064218
4. Zielinski M.R., Systrom D.M., Rose N.R. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol.* 2019 Aug 6; 10: 1827. doi: 10.3389/fimmu.2019.01827
5. Xiang K., Xu Z., Hu Y.Q., He Y.S., Wu G.C., Li T.Y., et al. Circadian clock genes as promising therapeutic targets for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2021 Aug; 20(8): 102866. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102866
6. Klimina K.M., Batotsyrenova E.G., Yunes R.A., Gilyaeva E.H., Poluektova E.U., Kostrova T.A., et al. The effects of desynchronization on the gut microbiota composition and physiological parameters of rats. *BMC Microbiol.* 2019 Jul 12; 19(1): 160. doi: 10.1186/s12866-019-1535-2

7. Bazhanova E.D. Desynchronization: Types, Main Mechanisms, Role in the Pathogenesis of Epilepsy and Other Diseases: A Literature Review. *Life (Basel)*. 2022 Aug 11; 12(8): 1218. doi: 10.3390/life12081218
8. Ayuob N.N., El Wahab M. GA., Ali S.S., Abdel-Tawab H.S. Ocimum basilicum improve chronic stress-induced neurodegenerative changes in mice hippocampus. *Metab Brain Dis*. 2018 Jun; 33(3): 795-804. doi: 10.1007/s11011-017-0173-3
9. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019 Apr 3; 102(1): 75-90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.013
10. Dufour B.D., McBride J.L. Normalizing glucocorticoid levels attenuates metabolic and neuropathological symptoms in the R6/2 mouse model of huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 2019 Jan; 121: 214-29. doi: 10.1016/j.nbd.2018.09.025
11. Moraes L.J., Miranda M.B., Loures L.F., Mainieri A.G., Marmora C.H.C. A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. *Psychol Health Med*. 2018 Jul; 23(6): 635-52. doi: 10.1080/13548506.2017.1417607
12. Michurina S.V., Ishchenko I.Y., Arkhipov S.A., Letyagin A.Y., Korolev M.A., Zavjalov E.L. The expression of apoptosis-regulating proteins Bcl-2 and Bad in liver cells of C57Bl/6 mice under light-induced functional pinealectomy and after correction with melatonin. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii*. 2021 May; 25(3): 310-7. doi: 10.18699/VJ21.034
13. Olsen R.W. GABA<sub>A</sub> receptor: Positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology*. 2018 Jul 1; 136(Pt A): 10-22. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.036
14. Dresch-Langley B. Children's Health in the Digital Age. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 6; 17(9): 3240. doi: 10.3390/ijerph17093240
15. Van Ombergen A., Rossiter A., Ngo-Anh T.J. 'White Mars' – nearly two decades of biomedical research at the Antarctic Concordia station. *Exp Physiol*. 2021 Jan; 106(1): 6-17. doi: 10.1113/EP088352
16. Wichmann C., Kuner T. Heterogeneity of glutamatergic synapses: cellular mechanisms and network consequences. *Physiol Rev*. 2022 Jan 1; 102(1): 269-318. doi: 10.1152/physrev.00039.2020
17. Hoekstra M.M., Jan M., Katsioudi G., Emmenegger Y., Franken P. The sleep-wake distribution contributes to the peripheral rhythms in PERIOD-2. *Elife*. 2021 Dec 13; 10: e69773. doi: 10.7554/eLife.69773
18. Ma S., Wang Z., Cao J., Dong Y., Chen Y. BMAL1 but not CLOCK is associated with monochromatic green light-induced circadian rhythm of melatonin in chick pinealocytes. *Endocr Connect*. 2019 Jan 1; 8(1): 57-68. doi: 10.1530/EC-18-0377
19. Martyniuk K., Hanuszewska M., Lewczuk B. Metabolism of Melatonin Synthesis-Related Indoles in the Turkey Pineal Organ and Its Modification by Monochromatic Light. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 21; 21(24): 9750. doi: 10.3390/ijms21249750
20. Song C., Wang Z., Cao J., Dong Y., Chen Y. Role of Melatonin in Daily Variations of Plasma Insulin Level and Pancreatic Clock Gene Expression in Chick Exposed to Monochromatic Light. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 25; 24(3): 2368. doi: 10.3390/ijms24032368
21. Rodríguez-Santana C., Florido J., Martínez-Ruiz L., López-Rodríguez A., Acuña-Castroviejo D., Escames G. Role of Melatonin in Cancer: Effect on Clock Genes. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 18; 24(3): 1919. doi: 10.3390/ijms24031919
22. Brzezinski A., Rai S., Purohit A., Pandi-Perumal S.R. Melatonin, Clock Genes, and Mammalian Reproduction: What Is the Link? *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 8; 22(24): 13240. doi: 10.3390/ijms222413240
23. Faria V.S., Manchado-Gobatto F.B., Scariot P. PM., Zagatto A.M., Beck W.R. Melatonin Potentiates Exercise-Induced Increases in Skeletal Muscle PGC-1 $\alpha$  and Optimizes Glycogen Replenishment. *Front Physiol*. 2022 Apr 26; 13: 803126. doi: 10.3389/fphys.2022.803126
24. Bhatt S.P., Guleria R., Kabra S.K. Metabolic alterations and systemic inflammation in overweight/obese children with obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2021 Jun 4; 16(6): e0252353. doi: 10.1371/journal.pone.0252353

#### Сведения об авторах:

**Осиков Михаил Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, руководитель отдела научной работы ГБУЗ ЧОКБ;

**Бойко Маргарита Сергеевна**, ассистент каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, e-mail: ritkaboiko@yandex.ru;

**Огнева Ольга Игоревна**, канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ;

**Федосов Алексей Анатольевич**, канд. мед. наук, доцент каф. анатомии человека, «Институт анатомии и морфологии им. акад. Ю.М. Лопухина» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.