

УДК 577.125:[615.357:665.345.4]

DOI: 10.37482/2687-1491-Z044

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЛЬНЯНОГО МАСЛА НА СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КРЫС ПРИ ДЕСИНХРОНОЗЕ¹

И.С. Соболевская* ORCID: [0000-0001-8300-7547](https://orcid.org/0000-0001-8300-7547)

О.Д. Мяделец* ORCID: [0000-0001-8796-052X](https://orcid.org/0000-0001-8796-052X)

Н.Н. Яроцкая* ORCID: [0000-0002-2493-7653](https://orcid.org/0000-0002-2493-7653)

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
(Республика Беларусь, г. Витебск)

Цель исследования – обосновать возможность коррекции возникающих изменений липидного обмена при темновой депривации с помощью льняного масла, мелатонина и их комбинации. **Материалы и методы.** В эксперименте были использованы 130 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 170–220 г. Животные были разделены на 5 групп: животные, находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч – свет / 12 ч – темнота); животные с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения (24 ч – свет); животные с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения (24 ч – свет), которым внутривенно вводили льняное масло, мелатонин или их комбинацию с 1-го дня эксперимента. Для сыворотки крови определяли концентрации общего холестерина (ОХ), триацилглицеролов (ТАГ), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), общих фосфолипидов (ОФЛ), а также коэффициент атерогенности. **Результаты.** Длительная темновая депривация (21 сут.) у крыс приводила к дислипидемии, которая заключалась в возрастании в сыворотке крови концентраций: ОХ – в 1,33 раза ($p = 0,0009$), ТАГ – в 1,62 раза ($p = 0,013$), ХС-ЛПНП – в 1,2 раза ($p = 0,026$), ОФЛ – в 1,15 раза ($p = 0,0082$). При этом концентрации ОХ, ТАГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ОФЛ варьировали в зависимости от продолжительности эксперимента. Применение при темновой депривации льняного масла, мелатонина или их комбинации сопровождалось уменьшением выраженности нарушений, вызванных десинхронозом, и нормализацией метаболизма липидов в сыворотке крови крыс, особенно на начальных этапах исследования. **Заключение.** Изменения липидного метаболизма на фоне десинхроноза у крыс, получавших исследуемые вещества, были значительно меньшими по сравнению с животными, не получавшими их. Наиболее выражен-

¹Работа выполнена в рамках задания Государственной программы научных исследований Республики Беларусь на 2019–2020 годы «Оценить воздействие экспериментального десинхроноза на морфофункциональные и молекулярно-генетические показатели липидного обмена в общем покрове».

Ответственный за переписку: Соболевская Ирина Сергеевна, адрес: 210009, Республика Беларусь, г. Витебск, просп. Фрунзе, д. 27; e-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru

Для цитирования: Соболевская И.С., Мяделец О.Д., Яроцкая Н.Н. Влияние мелатонина и льняного масла на состояние липидного обмена крыс при десинхронозе // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 1. С. 58–68. DOI: 10.37482/2687-1491-Z044

ные эффекты от введения исследуемых веществ отмечены в группе крыс, получавших одновременно льняное масло и мелатонин.

Ключевые слова: темновая депривация, десинхроноз, метаболизм липидов, липидный профиль сыворотки крови, коррекция нарушений липидного обмена, мелатонин, льняное масло.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что одним из основных звеньев в развитии дезадаптационных расстройств при нарушении нормальных биоритмов (десинхронозе, хронодеструкции) являются изменения со стороны липидного обмена. Нарушения циркадного поведения приводят к изменению количества потребляемой пищи, повышению уровня продуктов перекисного окисления липидов, снижению липидного обмена и уровня глюкозы, а также к сдвигу гормональных сигналов, отвечающих за чувство насыщения [1], что, в свою очередь, способствует развитию метаболических заболеваний (ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет II типа) [1–5].

Учитывая серьезность метаболических нарушений, которые возникают в организме при десинхронозе, перспективен поиск эффективных и безопасных препаратов, способных предотвратить или ослабить негативный эффект от изменения циркадных ритмов. При этом такие препараты должны отвечать следующим требованиям: обладать хорошо выраженными антиоксидантными и липид-корректирующими свойствами, гепатопротекторным и мембраностабилизирующим действием, быть недорогими и доступными.

Препаратом, отвечающим всем этим требованиям, является синтетический мелатонин. А учитывая, что при постоянном освещении синтез этого гормона в организме снижается, применение его экзогенной формы будет компенсировать его недостаток и способствовать восстановлению повреждений, вызванных хронодеструкцией [6–11].

Наряду с новыми синтетическими препаратами в настоящее время огромное значение приобретают препараты растительного проис-

хождения. Так, например, в традиционной медицине для профилактики и лечения большого числа заболеваний давно используется льняное масло (благодаря его положительному влиянию на многие системы и органы). Его биологическая ценность состоит в особом жирнокислотном составе. Оно содержит в большом количестве незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты, которые обладают разнообразной биологической активностью, участвуют в адаптации организма к окружающей среде, оказывая сложное положительное действие [12–14].

Необходимо отметить, что активность данных препаратов может быть усилена, а негативные эффекты – ослаблены при рациональном и целенаправленном их комбинировании. При этом характер и направленность суммарного действия таких комбинированных систем могут отличаться от действия отдельных компонентов.

Цель исследования – обосновать возможность коррекции возникающих изменений липидного обмена при темновой депривации с помощью льняного масла, мелатонина и их комбинации.

Материалы и методы. В эксперименте были использованы 130 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 170–220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария по 5–6 особей в клетке. Все крысы находились на одинаковом оптимальном рационе питания, предусмотренном для лабораторных животных.

Подопытные животные, в соответствии со схемой эксперимента, случайным образом были разделены на 5 групп: 1) интактные животные ($n = 10$) – находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч –

свет / 12 ч – темнота); 2) животные ($n = 30$) с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения (24 ч – свет) [15–18]; 3) животные ($n = 30$) с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения, которым внутривенно вводили льняное масло с 1-го дня эксперимента; 4) животные ($n = 30$) с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения, которым внутривенно вводили мелатонин с 1-го дня эксперимента; 5) животные ($n = 30$) с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения, которым внутривенно вводили льняное масло и мелатонин с 1-го дня эксперимента.

Льняное масло вводили в утренние часы перорально через зонд с оливой (для предотвращения травмирования стенки пищевода) в количестве 0,2 мл/сут. в течение 21 сут. Выбор оптимальной терапевтической разовой дозы льняного масла основывался на дозировках, используемых в ряде аналогичных экспериментальных работ [12, 14].

Препарат мелатонина («Меласон» (3 мг), ООО «Рубикон», Республика Беларусь) растворяли в 1 %-м растворе крахмала и вводили перорально с помощью зонда в утренние часы до основного кормления животных 1 раз в сутки в течение 21 сут. Эквивалентную дозу для животных рассчитывали с учетом их веса.

Для изучения динамики метаболических изменений в сыворотке крови животных выводили из эксперимента поэтапно (на 7-е, 14-е и 21-е сутки) путем декапитации в состоянии кратковременного эфирного наркоза.

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986, ETS № 123), директивы Совета ЕЭС № 86/609/ЕЭС от 24.11.1986, рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по лабораторным животным (FELASA) 1994–1996 годов, ТКП 125–2008 и техническим кодексом уста-

новившейся практики «Надлежащая лабораторная практика» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.03.2008 № 56). Протокол эксперимента одобрен комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета.

Липидный профиль сыворотки крови животных оценивали путем определения: содержания общего холестерина (ОХ, ммоль/л), триацилглицеролов (ТАГ, ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП, ммоль/л) – ферментативным методом с применением диагностических наборов «АнализХ» (Республика Беларусь) на спектрофлуориметре СМ 2203 (ЗАО «Солар», Республика Беларусь); уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП, ммоль/л) – по формуле Фридвальда: $ХС-ЛПНП = ОХ - ХС-ЛПВП - ТАГ/2,2$.

Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле, предложенной А.Н. Климовым: $КА = ОХ - ХС-ЛПВП/ХС-ЛПВП$, – и выражали в условных единицах [19].

Концентрацию общих фосфолипидов (ОФЛ, ммоль/л) в сыворотке крови оценивали методом, описанным В.С. Камышниковым [20]. Метод основан на определении неорганического фосфата, концентрация которого прямо пропорциональна содержанию общих фосфолипидов. Содержание неорганического фосфата устанавливали с помощью реакции с молибдатом аммония после предварительного кислотного гидролиза пробы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрической статистики в программе Statistica 10.0. Проверку статистических гипотез равенства средних генеральной совокупности осуществляли с помощью критериев U (Манна–Уитни), W (Уилкоксона) и H (Краскела–Уоллиса) при принятом уровне значимости $\alpha = 0,05$. Результаты в тексте представляли в виде средней (M) и 95 %-го доверительного интервала (95% CI).

Результаты. Согласно проведенному исследованию, темновая депривация уже на 7-е сутки приводила к нарушению липидного профиля сыворотки крови крыс, которое заключалось в повышении концентраций ТАГ в 1,61 раза ($p = 0,0019$) и ОФЛ в 1,94 раза ($p = 0,0002$) по сравнению с интактной группой (см. таблицу, группы 1 и 2). При этом статистически значимых изменений в содержании ОХ и его фракций на данном сроке наблюдения выявлено не было ($p > 0,05$).

На 14-е сутки воздействия постоянного света у животных группы 2 отмечалось резкое

возрастание: концентрации ОХ – в 1,23 раза ($p = 0,0041$), КА – в 1,7 раза ($p = 0,009$), содержания ХС-ЛПНП – в 2,18 раза ($p = 0,0065$), при этом концентрация ТАГ снизилась до значений нормы. Содержание ОФЛ крыс группы 2 на данном этапе эксперимента оставалось повышенным по сравнению с интактными животными (в 1,42 раза; $p = 0,0065$).

Из таблицы хорошо видно, что на 21-е сутки моделирования десинхроноза изменения затрагивали уже все изучаемые показатели липидного обмена крыс. На данном этапе эксперимента у крыс группы 2 по сравнению с

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС ПРИ ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ, М (95%СI)
LIPID METABOLISM PARAMETERS IN RATS UNDER DARK DEPRIVATION, M (95 % CI)**

Группа	ОХ, ммоль/л	ТАГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	КА, усл. ед.	ОФЛ, ммоль/л
Интактные животные (группа 1, $n = 10$)	1,43 (1,28–1,59)	0,64 (0,49–0,65)	0,55 (0,44–0,65)	0,60 (0,43–0,72)	1,56 (1,19–1,88)	53,08 (50,04–56,12)
Темновая депривация (группа 2):						
7 сут. ($n = 10$)	1,57* (1,40–1,75)	1,03* (0,83–1,23)	0,63 (0,58–0,68)	0,47 (0,35–0,59)	1,48 (1,25–1,71)	103,02* (96,93–109,12)
14 сут. ($n = 10$)	1,85** (1,68–2,03)	0,77 (0,51–1,02)	0,53* (0,46–0,59)	0,98** (0,78–1,18)	2,65** (1,94–3,36)	75,17** (73,60–76,74)
21 сут. ($n = 10$)	1,90** (1,74–2,00)	1,04*^ (0,77–1,31)	0,71*^ (0,62–0,80)	0,71**^ (0,63–0,79)	1,72 ^ (1,45–1,98)	60,63**^ (50,84–65,42)
Темновая депривация с применением льняного масла (группа 3):						
7 сут. ($n = 10$)	1,32* (1,14–1,49)	0,91* (0,74–1,07)	0,51* (0,43–0,59)	0,40 (0,23–0,56)	1,72 (1,12–2,33)	57,23* (53,85–60,61)
14 сут. ($n = 10$)	1,68**^ (1,50–1,86)	1,19** (0,89–1,49)	0,53 (0,45–0,61)	0,70** (0,52–0,88)	2,25* (1,56–2,93)	61,37** (57,37–65,36)
21 сут. ($n = 10$)	1,80** (1,62–1,98)	1,11* (0,81–1,41)	0,64^ (0,56–0,71)	0,66* (0,49–0,83)	1,86 (1,58–2,13)	65,11** (60,77–69,45)
Темновая депривация с применением мела- тонина (группа 4):						
7 сут. ($n = 10$)	1,49 (1,34–1,64)	1,08* (0,86–1,30)	0,59 (0,50–0,67)	0,47* (0,30–0,64)	1,66 (1,12–2,20)	61,44** (57,16–65,71)
14 сут. ($n = 10$)	1,47*^ (1,37–1,57)	1,19** (0,96–1,42)	0,60 (0,50–0,70)	0,39*^ (0,28–0,49)	1,57*^ (1,16–1,98)	57,21* (54,18–60,23)
21 сут. ($n = 10$)	2,05**^ (1,86–2,23)	1,12 (0,78–1,46)	0,67^ (0,57–0,77)	0,87* (0,56–1,18)	1,96*^ (1,62–2,30)	67,10*^ (61,36–72,85)

Окончание таблицы

Группа	ОХ, ммоль/л	ТАГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	КА, усл. ед.	ОФЛ, ммоль/л
Темновая депривация с применением льня- ного масла и мелатонина (группа 5): 7 сут. (n = 10)	1,18* ^{•#} (1,00–1,35)	1,12* (0,86–1,38)	0,42 ^Δ (0,34–0,51)	0,38* [#] (0,18–0,59)	1,92 (1,18–2,66)	56,73 (52,27–61,19)
14 сут. (n = 10)	1,28* ^{Δ#} (1,06–1,30)	1,01* (0,72–1,30)	0,58* (0,54–0,63)	0,52* ^Δ (0,35–0,69)	1,10* ^Δ (0,79–1,41)	57,91* (55,40–60,43)
21 сут. (n = 10)	1,46* ^{Δ#} (1,28–1,63)	0,96* (0,81–1,10)	0,66* ^Δ (0,59–0,73)	0,47* ^{Δ#} (0,23–0,63)	1,22* ^{Δ#} (0,81–1,63)	67,82* ^Δ (60,51–75,14)

Примечание. Установлена статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с интактной группой; [•] – по сравнению с аналогичной группой 7 сут.; ^Δ – по сравнению с аналогичной группой 14 сут.; [•] – по сравнению с группой темновой депривации аналогичных суток; ^Δ – по сравнению с группой темновой депривации с применением льняного масла аналогичных суток; [#] – по сравнению с группой темновой депривации с применением мелатонина аналогичных суток.

интактными возросли концентрации: ОХ – в 1,33 раза ($p = 0,0009$), ТАГ – в 1,62 раза ($p = 0,013$), ХС-ЛПНП – в 1,2 раза ($p = 0,026$), ОФЛ – в 1,15 раза ($p = 0,0082$). При таких значимых изменениях в показателях липидного обмена КА снизился по сравнению с показателем на 14-е сутки в 1,54 раза ($p = 0,028$) и приблизился к значениям интактной группы.

При введении животным с моделированием темной депривации льняного масла, экзогенного мелатонина или их комбинации проявлялась тенденция к уменьшению выраженности нарушений, вызванных десинхронизмом. Так, на 7-е сутки эксперимента в группах 3–5 по сравнению с группой темновой депривации (группа 2) концентрация ОХ снизилась (см. таблицу). Максимальное уменьшение исследуемого показателя наблюдалось у животных, которым одновременно вводили льняное масло и экзогенный мелатонин (в 1,33 раза; $p = 0,0012$).

На 14-е сутки эксперимента во всех группах животных, которым вводили исследуемые вещества, происходило увеличение уровня ОХ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, при этом данный показатель не отличался от значений интактной группы. Особо стоит

отметить группу, в которой крысам одновременно вводили льняное масло и мелатонин: у этих животных концентрация ОХ на 14-е сутки была значительно ниже значений группы темновой депривации – в 1,44 раза ($p = 0,0004$).

На 21-е сутки темновой депривации у животных всех опытных групп отмечалось увеличение концентрации ОХ по сравнению с предыдущими наблюдениями. Следует отметить, что на данном сроке эксперимента концентрация ОХ в группе животных, получавших льняное масло либо мелатонин, соответствовала значениям группы темновой депривации. Наряду с этим у животных, которым совместно вводили мелатонин с льняным маслом, концентрация ОХ была в 1,3 раза ($p = 0,0004$) ниже значений группы темновой депривации и соответствовала значениям интактных животных.

У крыс, получавших льняное масло с 1-го дня эксперимента, КА был повышен на всех сроках наблюдения (по сравнению с интактной группой) и статистически значимо не отличался от данных группы темновой депривации (без масла). Добавление в рацион животных мелатонина, напротив, привело к снижению КА на 7-е и 14-е сутки по сравне-

нию с показателем группы 2. На этих сроках наблюдения КА соответствовал контрольным значениям. Однако на 21-е сутки исследования отмечен более высокий КА в данной группе по сравнению с интактными животными (в 1,26 раза; $p = 0,037$). Введение животным сочетания изучаемых веществ (мелатонин и льняное масло) препятствовало нарастанию КА на 14-е и 21-е сутки исследования.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют, что десинхроноз способствует изменению липидного состава сыворотки крови. Концентрации ОХ, ТАГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ОФЛ варьировали в зависимости от продолжительности эксперимента. При этом, согласно значениям КА, выраженная дислипидотеинемия у животных отмечается на 14-е сутки темновой депривации, липидный профиль на данном сроке смещается в сторону атерогенности, что подтверждает прогрессирование патологического процесса, вызванного хронодеструкцией. Однако уже на 21-е сутки КА у крыс соответствовал значениям интактных животных, что может свидетельствовать о возникновении у животных адаптационного синдрома и интенсификации липидного обмена. Данные проведенных нами наблюдений вполне объяснимы и согласуются с результатами других исследователей [21–24]. Так, согласно работе M. Soták et al., увеличение периода физической активности грызунов (при круглосуточном освещении) способствует высвобождению триацилглицеролов в кровь, что имеет решающее значение для выживания в неблагоприятный период [23]. Полученные в настоящей работе данные в определенном смысле коррелируют и с результатами T.A. Alvarenga et al. и M.L. Andersen et al. [22, 24]. Согласно их наблюдениям, у животных с депривацией сна наблюдается увеличение в сыворотке крови концентраций ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП.

Исходя из анализа литературы и результатов других авторов, можно сделать вывод, что дезадаптационные нарушения во время экспериментальной хронодеструкции в первую оче-

редь связаны с уменьшением уровня гормона мелатонина, который является посредником в передаче данных об изменениях окружающей среды внутренним органам, что и обеспечивает соответствие физиологических процессов организма времени суток [6, 7, 10, 11]. Изменение количественного состава липидов сыворотки крови может происходить по нескольким причинам: во-первых, из-за усиления перекисного окисления липидов в ответ на уменьшение плотительной способности мелатонина в отношении свободных радикалов; во-вторых, за счет снижения гепатопротекторной функции, что, в свою очередь, вызывает усиленную пероксидацию печени; в-третьих, из-за подавления синтеза мелатонина, которое приводит к увеличению инсулинорезистентности, адипогенеза и, в результате, массы тела; в-четвертых, из-за возрастания потребности в стероидных гормонах и активизации прямого транспорта холестерина при стрессе [6–11].

Введение мелатонина и льняного масла способствует определенной нормализации биохимических изменений в сыворотке крови экспериментальных животных [10–14]. Так, в нашем исследовании наблюдается отсроченный эффект уменьшения содержания ОХ в крови крыс при употреблении по отдельности льняного масла и мелатонина и стабильный результат снижения уровня ОХ на всех сроках эксперимента при одновременном введении исследуемых веществ на фоне воздействия темновой депривации.

При анализе уровня ХС-ЛПНП у животных, получавших мелатонин и льняное масло с 1-го дня воздействия темновой депривации, можно отметить существенный положительный эффект данных веществ. Так, введение при десинхронозе животным льняного масла, а также мелатонина способствовало снижению концентрации ХС-ЛПНП в сыворотке крови до контрольных значений на всех сроках эксперимента. Наиболее выраженный эффект снижения концентрации ХС-ЛПНП выявлен на 7-е и 14-е сутки у животных, которым одновременно вводили льняное масло и мелатонин.

В то же время концентрация ХС-ЛПВП у крыс, получавших льняное масло и мелатонин, оставалась в пределах контрольных значений на протяжении всего исследования. Сохранение постоянной концентрации ХС-ЛПВП способствует уменьшению возможности депонирования ОХ, что поддерживает нормальное состояние биологических мембран за счет поддержания равновесия между полиненасыщенными жирными кислотами в липидной оболочке, увеличивая устойчивость организма к свободнорадикальному повреждению [23–25].

Изменение КА у крыс в процессе эксперимента подтверждает эффективность применения мелатонина и льняного масла и в некоторой мере обосновывает использование их сочетания. Так, добавление в рацион экспериментальных животных мелатонина и комбинации препаратов активизирует антиатерогенную защиту организма. При этом одно льняное масло не обладает таким выраженным эффектом. Следовательно, можно предположить, что свойства растительного компонента усиливаются при добавлении экзогенного мелатонина. Аналогичные положительные эффекты льняного масла и мелатонина продемонстрированы и в ряде работ других авторов [10–14, 26].

Анализ полученных данных установил, что концентрация ОФЛ в группах животных, получавших с первых дней эксперимента льняное масло или мелатонин, а также их комплекс, на 7-е и 14-е сутки наблюдения была статистически значимо ниже, чем у группы темновой депривации ($p < 0,05$). В то же время к концу эксперимента данный показатель постепенно возрастал во всех исследуемых группах. Это может свидетельствовать о том, что концентрация ОФЛ является одним из показателей положительного влияния исследуемых веществ на

организм животных при депривации, которое реализуется за счет обеспечения целостности строения биомембран и поддержания различных функций клеток [27].

У крыс с десинхронозом, которые с 1-го дня эксперимента получали масло льна, мелатонин или их комплекс, концентрация ТАГ статистически значимо не отличалась от показателя в крови животных группы темновой депривации (без исследуемых веществ). При этом тенденция к снижению концентрации ТАГ наблюдалась лишь в группе животных, получавших с 1-го дня эксперимента масло льна и мелатонин. Таким образом, уровень ТАГ как маркера риска свидетельствует об антиатерогенном действии мелатонина и льняного масла.

Сказанное выше позволяет констатировать, что стресс-индуцированные изменения липидного метаболизма на фоне десинхроноза у животных, получавших исследуемые вещества, были значительно меньше, чем у животных, не получавших их. Наиболее выраженные эффекты от введения данных веществ зафиксированы в группе крыс, получавших одновременно льняное масло и мелатонин.

Результаты исследования влияния изучаемых веществ на уровень липидов в сыворотке крови при воздействии темновой депривации позволили сформировать их сравнительный ряд по выраженности получаемого эффекта: комплекс «льняное масло+мелатонин» > мелатонин > льняное масло.

Полученные нами данные могут послужить основанием для клинических исследований свойств льняного масла и препаратов мелатонина в комплексной терапии заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ramsey K.M., MarcheVA B., Kohsaka A., Bass J. The Clockwork of Metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* 2007. Vol. 27. P. 219–240. DOI: [10.1146/annurev.nutr.27.061406.093546](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093546)
2. Gnocchi D., Pedrelli M., Hurt-Camejo E., Parini P. Lipids Around the Clock: Focus on Circadian Rhythms and Lipid Metabolism // *Biology (Basel)*. 2015. Vol. 4, № 1. P. 104–132. DOI: [10.3390/biology4010104](https://doi.org/10.3390/biology4010104)

3. Gooley J. Circadian Regulation of Lipid Metabolism // Proc. Nutr. Soc. 2016. Vol. 75, № 4. P. 440–450. DOI: [10.1017/S0029665116000288](https://doi.org/10.1017/S0029665116000288)
4. Gnocchi D., Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications // Biology (Basel). 2017. Vol. 6, № 1. Art. № 10. DOI: [10.3390/biology6010010](https://doi.org/10.3390/biology6010010)
5. Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Altieri A., Benbrahim-Tallaa L., Cogliano V. Carcinogenicity of Shift-Work, Painting, and Fire-Fighting // Lancet Oncol. 2007. Vol. 8, № 12. P. 1065–1066. DOI: [10.1016/S1470-2045\(07\)70373-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70373-X)
6. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. Melatonin as Antioxidant, Geroprotector and Anticarcinogen // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1757, № 5-6. P. 573–589. DOI: [10.1016/j.bbabi.2006.03.012](https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.03.012)
7. Keskin E., Uluşık D. The Protective Effect of Melatonin on Plasma Lipid Profile in Rats with Cerulein-Induced Acute Pancreatitis // Turkish J. Sport Exerc. 2019. Vol. 21, № 2. P. 332–336. DOI: [10.15314/tсед.541829](https://doi.org/10.15314/tсед.541829)
8. Shabani A., Foroozanfard F., Kavossian E., Aghadavod E., Ostadmohammadi V., Reiter R.J., Asemi Z. Effects of Melatonin Administration on Mental Health Parameters, Metabolic and Genetic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // J. Affect. Disord. 2019. Vol. 250. P. 51–56. DOI: [10.1016/j.jad.2019.02.066](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.066)
9. Parandavar N., Hojat M., Abdali K., Keshtgar S., Emamghoreishi M., Yeganeh B.S. The Effect of Melatonin on the Lipid Levels in Menopausal Women: A Double-Blind, Controlled, Clinical Trial // J. Educ. Health Promot. 2018. Vol. 7. Art. № 144.
10. Bahrami M., Cheraghpour M., Jafarirad S., Alavinejad P., Cheraghian B. The Role of Melatonin Supplement in Metabolic Syndrome: A Randomized Double Blind Clinical Trial // Nutr. Food Sci. 2019. Vol. 49, № 5. P. 965–977. DOI: [10.1108/NFS-01-2019-0018](https://doi.org/10.1108/NFS-01-2019-0018)
11. Reiter R.J., Tan D.-X., Maldonado M.D. Melatonin as an Antioxidant: Physiology versus Pharmacology // J. Pineal Res. 2005. Vol. 39, № 2. P. 215–216. DOI: [10.1111/j.1600-079X.2005.00261.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00261.x)
12. Есауленко Е.Е. Метаболические эффекты льняного масла у крыс с интоксикацией тетрахлорметаном // Фундам. исслед. 2014. № 1. С. 59–63.
13. Самойлов А.В., Кочеткова А.А., Севериненко С.М., Байков В.Г. Некоторые аспекты моделирования сбалансированного жирнокислотного состава средов // Вопр. питания. 2008. № 77(3). С. 74–78.
14. Быков М.И., Есауленко Е.Е., Басов А.А. Экспериментальное обоснование использования льняного масла и масла из плодов грецкого ореха в гастроэнтерологической практике // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2015. № 6(118). С. 53–56.
15. Осиков М.В., Огнева О.И., Гизингер О.А., Федосов А.А. Этологический статус и когнитивная функция при экспериментальном десинхронозе в условиях светодиодного освещения // Фундам. исслед. 2015. № 1. С. 1392–1396.
16. González M.M.C. Dim Light at Night and Constant Darkness: Two Frequently Used Lighting Conditions That Jeopardize the Health and Well-Being of Laboratory Rodents // Front. Neurol. 2018. Vol. 9. Art. № 609. DOI: [10.3389/fneur.2018.00609](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00609)
17. Stenvers D.J., van Dorp R., Foppen E., Mendoza J., Opperhuizen A.-L., Fliers E., Bisschop P.H., Meijer J.H., Kalsbeek A., Deboer T. Dim Light at Night Disturbs the Daily Sleep-Wake Cycle in the Rat // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. Art. № 35662. DOI: [10.1038/srep35662](https://doi.org/10.1038/srep35662)
18. Злобина О.В., Иванов А.Н., Антонова В.М., Милашевская Т.В., Бугаева И.О. Изучение обратимости морфофункциональных изменений в почках белых крыс-самцов при экспериментальном световом десинхронозе // Саратов. науч.-мед. журн. 2018. № 14(3). С. 363–367.
19. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: рук. для врачей. СПб.: Питер, 1999. 512 с.
20. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 920 с.
21. Kruisbrink M., Robertson W., Ji C., Miller M.A., Geleijnse J.M., Cappuccio F.P. Association of Sleep Duration and Quality with Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies // BMJ Open. 2017. Vol. 7, № 12. Art. № e018585. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-018585](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018585)
22. Alvarenga T.A., Tufik S., Pires G.N., Andersen M.L. Influence of Food Restriction on Lipid Profile and Spontaneous Glucose Levels in Male Rats Subjected to Paradoxical Sleep Deprivation // Clinics (Sao Paulo). 2012. Vol. 67, № 4. P. 375–380. DOI: [10.6061/clinics/2012\(04\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(04)11)

23. Soták M., Polidarová L., Musílková J., Hock M., Sumová A., Pácha J. Circadian Regulation of Electrolyte Absorption in the Rat Colon // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 301, № 6. P. G1066–G1074. DOI: [10.1152/ajpgi.00256.2011](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2011)

24. Andersen M.L., Perry J.C., Bignotto M., Tufik S. Differential Effects of Sleep Loss and Chronic Stressors on Lipid Metabolism // *Sleep Sci.* 2009. Vol. 2, № 3. P. 135–140.

25. Бабийчук Л.В., Сиротенко Л.А., Малова Н.Г., Коваль С.Н., Бабийчук В.Г., Мамонтов В.В. Уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови крыс на фоне стресс-индуцированной артериальной гипертензии и после введения криоконсервированной кордовой крови // *Проблемы эндокринной патологии.* 2014. № 3. С. 89–96.

26. Сериков В.С., Ляшев Ю.Д. Влияние мелатонина на изменения липидного обмена при иммобилизационном стрессе // *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2016. № 2. С. 81–84. DOI: [10.21626/vestnik/2016-2/15](https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-2/15)

27. Crain R.C. Phospholipid Transfer Proteins as Probes of Membrane Structure and Function // *Subcellular Biochemistry.* Vol. 16: Intracellular Transfer of Lipid Molecules / ed. by H.J. Hilderson. Springer, 1990. P. 45–67.

References

1. Ramsey K.M., Marcheva B., Kohsaka A., Bass J. The Clockwork of Metabolism. *Annu. Rev. Nutr.*, 2007, vol. 27, pp. 219–240. DOI: [10.1146/annurev.nutr.27.061406.093546](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093546)

2. Gnocchi D., Pedrelli M., Hurt-Camejo E., Parini P. Lipids Around the Clock: Focus on Circadian Rhythms and Lipid Metabolism. *Biology (Basel)*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 104–132. DOI: [10.3390/biology4010104](https://doi.org/10.3390/biology4010104)

3. Gooley J. Circadian Regulation of Lipid Metabolism. *Proc. Nutr. Soc.*, 2016, vol. 75, no. 4, pp. 440–450. DOI: [10.1017/S0029665116000288](https://doi.org/10.1017/S0029665116000288)

4. Gnocchi D., Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology (Basel)*, 2017, vol. 6, no. 1. Art. no. 10. DOI: [10.3390/biology6010010](https://doi.org/10.3390/biology6010010)

5. Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Altieri A., Benbrahim-Tallaa L., Coglianò V. Carcinogenicity of Shift-Work, Painting, and Fire-Fighting. *Lancet Oncol.*, 2007, vol. 8, no. 12, pp. 1065–1066. DOI: [10.1016/S1470-2045\(07\)70373-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70373-X)

6. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. Melatonin as Antioxidant, Geroprotector and Anticarcinogen. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, vol. 1757, no. 5-6, pp. 573–589. DOI: [10.1016/j.bbabi.2006.03.012](https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.03.012)

7. Keskin E., Uluişik D. The Protective Effect of Melatonin on Plasma Lipid Profile in Rats with Cerulein-Induced Acute Pancreatitis. *Turkish J. Sport Exerc.*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 332–336. DOI: [10.15314/tsed.541829](https://doi.org/10.15314/tsed.541829)

8. Shabani A., Foroozanfard F., Kavossian E., Aghadavod E., Ostadmohammadi V., Reiter R.J., Asemi Z. Effects of Melatonin Administration on Mental Health Parameters, Metabolic and Genetic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Affect. Disord.*, 2019, vol. 250, pp. 51–56. DOI: [10.1016/j.jad.2019.02.066](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.066)

9. Parandavar N., Hojat M., Abdali K., Keshtgar S., Emamghoreishi M., Yeganeh B.S. The Effect of Melatonin on the Lipid Levels in Menopausal Women: A Double-Blind, Controlled, Clinical Trial. *J. Educ. Health Promot.*, 2018, vol. 7. Art. no. 144.

10. Bahrami M., Cheraghpour M., Jafarirad S., Alavinejad P., Cheraghian B. The Role of Melatonin Supplement in Metabolic Syndrome: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Nutr. Food Sci.*, 2019, vol. 49, no. 5, pp. 965–977. DOI: [10.1108/NFS-01-2019-0018](https://doi.org/10.1108/NFS-01-2019-0018)

11. Reiter R.J., Tan D.-X., Maldonado M.D. Melatonin as an Antioxidant: Physiology versus Pharmacology. *J. Pineal Res.*, 2005, vol. 39, no. 2, pp. 215–216. DOI: [10.1111/j.1600-079X.2005.00261.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00261.x)

12. Esaulenko E.E. Metabolicheskie efekty l'nyanogo masla u krysov s intoksikatsiey tetrakhlormetanom [Metabolic Effects of Linseed Oil in Rats with Carbon Tetrachloride Intoxication]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 1, pp. 59–63.

13. Samoylov A.V., Kochetkova A.A., Severinenko S.M., Baykov V.G. Nekotorye aspekty modelirovaniya sbalansirovannogo zhirnokislotojnogo sostava spredov [Some Aspects of Modelling a Balanced Fatty Acid Composition of Spreads]. *Voprosy pitaniya*, 2008, no. 77, pp. 74–78.

14. Bykov M.I., Esaulenko E.E., Basov A.A. Eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya l'nyanogo masla i masla iz plodov gretskogo orekha v gastroenterologicheskoy praktike [Experimental Foundation for Linseed and Walnut Oils Application in Gastroenterology]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2015, no. 6, pp. 53–56.
15. Osikov M.V., Ogneva O.I., Gizinger O.A., Fedosov A.A. Etologicheskiy status i kognitivnaya funktsiya pri eksperimental'nom desinkhronoze v usloviyakh svetodiodnogo osveshcheniya [Ethological Status and Cognitive Function in Experimental Desynchronosis Induced by Light-Emitting Diode Lighting]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015, no. 1, pp. 1392–1396.
16. González M.M.C. Dim Light at Night and Constant Darkness: Two Frequently Used Lighting Conditions That Jeopardize the Health and Well-Being of Laboratory Rodents. *Front. Neurol.*, 2018, vol. 9. Art. no. 609. DOI: [10.3389/fneur.2018.00609](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00609)
17. Stenvers D.J., van Dorp R., Foppen E., Mendoza J., Opperhuizen A.-L., Fliers E., Bisschop P.H., Meijer J.H., Kalsbeek A., Deboer T. Dim Light at Night Disturbs the Daily Sleep-Wake Cycle in the Rat. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6. Art. no. 35662. DOI: [10.1038/srep35662](https://doi.org/10.1038/srep35662)
18. Zlobina O.V., Ivanov A.N., Antonova V.M., Milashevskaya T.V., Bugaeva I.O. Izuchenie obratimosti morfofunktsional'nykh izmeneniy v pochках belykh krysov pri eksperimental'nom svetovom desinkhronoze [The Study on the Refraction of Morphofunctional Changes in Kidneys of White Male Rats with Experimental Light Desynchronosis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 2018, no. 14, pp. 363–367.
19. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya* [Lipid and Lipoprotein Metabolism and Its Disorders]. St. Petersburg, 1999. 512 p.
20. Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike* [Reference Book on Clinical-Biochemical Research and Laboratory Diagnostics]. Moscow, 2004. 920 p.
21. Kruisbrink M., Robertson W., Ji C., Miller M.A., Geleijnse J.M., Cappuccio F.P. Association of Sleep Duration and Quality with Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *BMJ Open*, 2017, vol. 7, no. 12. Art. no. e018585. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-018585](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018585)
22. Alvarenga T.A., Tufik S., Pires G.N., Andersen M.L. Influence of Food Restriction on Lipid Profile and Spontaneous Glucose Levels in Male Rats Subjected to Paradoxical Sleep Deprivation. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, vol. 67, no. 4, pp. 375–380. DOI: [10.6061/clinics/2012\(04\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(04)11)
23. Soták M., Polidarová L., Musílková J., Hock M., Sumová A., Pácha J. Circadian Regulation of Electrolyte Absorption in the Rat Colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 6, pp. G1066–G1074. DOI: [10.1152/ajpgi.00256.2011](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2011)
24. Andersen M.L., Perry J.C., Bignotto M., Tufik S. Differential Effects of Sleep Loss and Chronic Stressors on Lipid Metabolism. *Sleep Sci.*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 135–140.
25. Babiychuk L.V., Sirotenko L.A., Malova N.G., Koval' S.N., Babiychuk V.G., Mamontov V.V. Urovni lipidov i glyukozy v syvorotke krovi krysov na fone stress-indutsirovannoy arterial'noy gipertenzii i posle vvedeniya kriokonservirovannoy kordovoy krovi [Lipid and Glucose Levels in the Rats Blood Serum Under the Stress-Induced Hypertension and After the Administration of Cryopreserved Cord Blood]. *Problemi endokrinnoi patologii*, 2014, no. 3, pp. 89–96.
26. Serikov V.S., Lyashev Yu.D. Vliyanie melatonina na izmeneniya lipidnogo obmena pri immobilizatsionnom stresse [Influence of Melatonin on the Changes in Lipid Metabolism in Immobilization Stress]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*, 2016, no. 2, pp. 81–84. DOI: [10.21626/vestnik/2016-2/15](https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-2/15)
27. Crain R.C. Phospholipid Transfer Proteins as Probes of Membrane Structure and Function. Hilderson H.J. (ed.). *Subcellular Biochemistry. Vol. 16: Intracellular Transfer of Lipid Molecules*. Springer, 1990, pp. 45–67.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z044

*Irina S. Sobolevskaya** ORCID: [0000-0001-8300-7547](https://orcid.org/0000-0001-8300-7547)
*Oleg D. Myadelets** ORCID: [0000-0001-8796-052X](https://orcid.org/0000-0001-8796-052X)
*Natal'ya N. Yarotskaya** ORCID: [0000-0002-2493-7653](https://orcid.org/0000-0002-2493-7653)

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk, Republic of Belarus)

INFLUENCE OF MELATONIN AND LINSEED OIL ON THE STATE OF LIPID METABOLISM AT DESNYCHRONOSIS IN RATS

The **purpose** of this study was to substantiate the possibility of correcting lipid metabolism changes at dark deprivation using linseed oil, melatonin, and their combination. **Materials and methods.** The experiment involved 130 white outbred male rats with a body weight of 170–220 g. The animals were divided into 5 groups: rats under standard fixed lighting conditions (12 hours light/12 hours dark); rats under modelled dark deprivation with round-the-clock lighting (24 hours light); rats under modelled dark deprivation with round-the-clock lighting (24 hours light) receiving intragastric injections of linseed oil, melatonin or their combination from day 1 of the experiment. Serum concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total phospholipids (TPL) and atherogenic index (AI) were determined. **Results.** Long-term dark deprivation led to dyslipoproteinemia, which consists in an increase in serum concentrations of TC by a factor of 1.33 ($p = 0.0009$), TG by a factor of 1.62 ($p = 0.013$), LDL-C by a factor of 1.2 ($p = 0.026$) and TPL by a factor of 1.15 ($p = 0.0082$). The severity of changes in TC, TG, LDL-C, HDL-C and TPL concentrations varied depending on the duration of the experiment. During the use of linseed oil, melatonin or their combination under dark deprivation, the severity of disorders caused by desynchronosis decreased and lipid metabolism in rat serum normalized, especially at the initial stages of the research. **Conclusion.** Changes in lipid metabolism due to desynchronosis in rats injected with the substances under study were significantly smaller compared with animals that did not receive them. The most pronounced effects of administering these substances were observed in the group of rats treated with linseed oil and melatonin at the same time.

Keywords: dark deprivation, desynchronosis, lipid metabolism, serum lipid profile, correction of lipid metabolism disorders, melatonin, linseed oil.

Поступила 10.02.2020

Принята 27.10.2020

Received 10 February 2020

Accepted 27 October 2020

Corresponding author: Irina Sobolevskaya, address: prosp. Frunze 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus;
e-mail: irinabelikovavgm@gmail.com

For citation: Sobolevskaya I.S., Myadelets O.D., Yarotskaya N.N. Influence of Melatonin and Linseed Oil on the State of Lipid Metabolism at Desynchronosis in Rats. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 58–68. DOI: 10.37482/2687-1491-Z044