

Гистологические и иммуногистохимические изменения гонадотропных эндокриноцитов гипофиза самок крыс при воздействии темновой депривации

Лариса Игоревна Кондакова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Воздействие длительного светового десинхрониза на организм требует дальнейшего изучения для понимания его влияния на репродуктивную систему и исследования на этом фоне адаптации организма, после отмены темновой депривации. Цель – выявить гистологические и иммуногистохимические изменения гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза самок крыс при воздействии темновой депривации. В исследовании участвовало 18 половозрелых белых самок крыс (группа контроля, $n = 6$) 30 суток находилась при искусственном освещении 12/12 (свет/темнота), экспериментальные группы 1 и 2 – при 24-часовом искусственном освещении 24/0 (свет/темнота), затем животные группы 2 помещали на 14 дней в режим 12/12. 30-суточная темновая депривация вызвала повышение уровня ФСГ, увеличение площади, объема и периметра гонадотропных эндокриноцитов на 19,95 % ($p < 0,001$), 73,4 % ($p < 0,001$), 18,2 % ($p < 0,001$) соответственно; увеличение площади, объема и периметра ядра на 26,82 % ($p < 0,05$), 26,82 % ($p < 0,001$), 10,07 % ($p < 0,05$) соответственно. Иммуногистохимическое исследование показало увеличение удельной площади каспаза-3 иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов на 22,4 % ($p < 0,05$), уменьшение экспрессии белка Клото на 21,2 % ($p < 0,05$). Через 14 суток после отмены темновой депривации выявлялось восстановление уровня ФСГ и размеров гонадотропных эндокриноцитов.

Ключевые слова: фолликулостимулирующий гормон, каспаза-3, белок Клото, фертильность, преждевременное старение, световой десинхрониз

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-99-105>

Histological and immunohistochemical changes in gonadotropic endocrinocytes of the pituitary gland of female rats exposed to dark deprivation

Larisa I. Kondakova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The effect of prolonged light desynchronization on the body requires further study to understand its effect on the reproductive system and to study the adaptation of the body against this background, after the abolition of dark deprivation. The aim is to identify histological and immunohistochemical changes in gonadotropic endocrinocytes of the adenohypophysis of female rats under the influence of dark deprivation. The study involved 18 sexually mature white female rats (control group, $n = 6$) was under artificial lighting 12/12 (light/dark) for 30 days, experimental groups 1 and 2 – under 24-hour artificial lighting 24/0 (light/dark), then the animals of group 2 were placed in 12/12 mode for 14 days. 30-day dark deprivation caused an increase in FSH levels, an increase in the area, volume and perimeter of gonadotropic endocrinocytes by 19.95 % ($p < 0.001$), 73.4 % ($p < 0.001$), 18.2 % ($p < 0.001$), respectively; an increase in the area, volume and perimeter of the core by 26.82 % ($p < 0.05$), 26.82 % ($p < 0.001$), 10.07 % ($p < 0.05$), respectively. Immunohistochemical examination showed an increase in the specific area of caspase-3 of immunoreactive gonadotropic endocrinocytes by 22.4 % ($p < 0.05$), a decrease in the expression of Klotho protein by 21.2 % ($p < 0.05$). 14 days after the cancellation of dark deprivation, the restoration of FSH levels and the size of gonadotropic endocrinocytes was revealed.

Keywords: follicle-stimulating hormone, caspase-3, Klotho protein, fertility, premature aging, light desynchronization

Профессиональная деятельность современного человека протекает в сложных экологических условиях окружающей среды, что связано с работой в ночное время, сменой часовых поясов и др. Ключевым фактором, участвующим в модуляции циркадных ритмов, является смена 24-часового цикла свет/темнота, который регулирует секрецию гормонов гипофиза, в том числе гонадотропных гормонов [1]. Гонадотропные

гормоны играют важную роль в регуляции репродуктивной функции, регулируют рост и структурную целостность органов репродуктивной системы [2]. Секреция гонадотропных гормонов имеет циркадную природу [3]. Кроме того, существует циркадный ритм в уровнях фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, который связан с секрецией гонадотропинрилизинг гормона [4]. Исследования

позволили установить, что аденогипофиз чувствителен к действию различных экзо- и эндогенных факторов [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Секретция гормонов очень чувствительна к смене 24-часового цикла свет/темнота, что необходимо для достижения оптимального биологического функционирования и здоровья. Основной циркадный механизм расположен в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [11]. Супрахиазматическое ядро напрямую или через ночной гормон шишковидной железы мелатонин координирует время циркадных ритмов, включая ежедневный контроль секреции гормонов [1]. Постоянное освещение в ночное время может оказывать пагубное воздействие на здоровье человека, в том числе репродуктивное [12, 13, 14]. Длительное воздействие постоянного освещения на крыс приводит к подавлению секреции мелатонина [15]. Постоянные условия освещения изменяют ритм половых стероидов, пролактина [4]. Воздействие на самок крыс постоянного освещения используется для развития синдрома поликистозных яичников в модели грызунов [16, 17]. Дисрегуляция процессов ведет к нарушению суточных биологических ритмов физиологических функций и ускоряет клеточное старение [18]. Это сопровождается усилением апоптоза клеток, о чем свидетельствует повышение уровня каспаз, а также снижением синтеза белка Клото, который обладает антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами [19, 20, 21]. Несмотря на значительное внимание к исследованиям адаптационных возможностей организма, эта область все еще находится на этапе сбора данных. Вопрос о структурных изменениях аденогипофиза при постоянном освещении важен как с теоретической, так и с практической точки зрения, особенно учитывая большое количество людей, работающих ночью и принимающих мелатонин в качестве добавки. Изучение животных, находящихся под постоянным искусственным освещением, позволит получить ценные сведения о морфологии гонадотропных эндокриноцитов у самок крыс.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить гистологические и иммуногистохимические изменения гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза самок крыс при воздействии темновой депривации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 18 беспородных белых крысах – самках с массой тела ($256,47 \pm 3,71$) г в возрасте 4 месяцев, полученных из вивария лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России. Все животные имели свободный доступ к пище и воде и содержались в условиях постоянной температуры ($22-24$ °C).

Все процедуры с экспериментальными животными проведены в соответствии с положением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей и одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2022/164 от 25.11.2022).

В эксперименте контрольную группу ($n = 6$) формировали животные, которые находились при искусственном световом режиме 12 ч свет и 12 ч темнота. Животные двух экспериментальных групп (по $n = 6$) в течение 30 сут. находились при искусственном освещении (свето-темновой цикл 24/0, интенсивность освещения 300 Люкс) [22]. Сроки выведения из эксперимента животных контрольной группы и экспериментальной группы 1 составляли 31, 45 сут. Экспериментальная группа 2 после 30-суточной темновой депривации возвращалась на 14 сут. в искусственный свето-темновой режим 12/12 [23], затем тем же способом выводили из эксперимента.

Исследования у самок крыс проводили в стадии диэструса, учитывая влияние эстрального цикла на изучаемые показатели, а именно половые и гонадотропные гормоны.

На 31-е и 45-е сут. у экспериментальных животных после проведения внутрибрюшинной анестезии с использованием хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг осуществляли забор крови из брюшной аорты. Кровь помещали в пробирки, содержащие 3,8%-й водный раствор цитрата натрия в объеме 5 мл (НЦИЛС ВолГМУ, Россия). Затем, применяя метод твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом микропланшетном фотометре Sunrise TS4TECAN (Tecan Austria GmbH, Австрия), проводился анализ уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови с помощью наборов ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США), согласно рекомендациям производителя. Животных выводили из эксперимента в ходе декапитации с использованием гильотины (ООО «Открытая наука», Россия) согласно руководству по эвтаназии животных (National Research Council Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory, 2011).

Объектом исследования служил гипофиз. Гипофиз извлекали из полости турецкого седла [24], фиксировали в забуференном 10%-м растворе формалина. Гистологическая обработка тканей проводилась на автоматизированном гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Германия).

Парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм получали на ротационном микротоме Microm HM340E (Thermo Fisher Scientific, Германия), монтировали на предметные стекла, обработанные поли-L-лизинном (Menzel, Германия) и окрашивали гематоксилином Майера

и эозином [25], что давало возможность определять ацидофильные, базофильные и хромофобные клетки. Для дифференцировки различных видов эндокриноцитов применяли окраску по методу Маллори [22, 26, 27]. Идентификация гонадотропных эндокриноцитов осуществлялась на основе эксцентричного расположения ядер и центрально находящейся макулы. Анализ образцов тканей проводился с применением иммуноцитохимического метода, что позволило визуализировать и количественно оценить экспрессию как каспазы-3, так и белка Клото.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ проведен для оценки экспрессии каспазы-3 с помощью антител (Cloud-Clone Corp, каталожный номер PAA626Ra01, США) в разведении 1:100 (здесь и далее: Cloud-Clone Corp., США) и белка Клото (Cloud-Clone Corp, каталожный номер DF10309, США) в разведении 1 : 100. Для визуализации продуктов реакции применяли набор вспомогательных реагентов для ИГХ IS086 согласно инструкции производителя. Затем срезы докрашивали гематоксилином Майера.

Цифровые изображения были сделаны на бинокулярном микроскопе DM1000 с камерой Leica ICC50 HD (Leica Microsystems GmbH, Германия) для получения и анализа изображений.

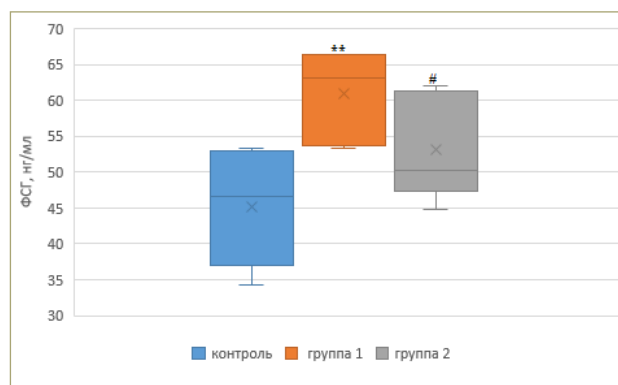
На каждом препарате фотографировали четыре неперекрывающихся поля зрения при $\times 400$. Проводили морфометрическое исследование гонадотропных эндокриноцитов: цито- и кариометрию с определением максимального и минимального диаметров (мкм), площадей (мкм²) клеток, их ядер, ядрышек, а также площади (мкм²) цитоплазмы с последующим вычислением ядерно-цитоплазматического отношения, рассчитывали объем (мкм³) клеток, ядер и ядрышек. Анализ и расчет проводились с использованием автоматизированного программного обеспечения LAS 4.7.1 от компании Leica Microsystems GmbH (Германия). В ходе эксперимента на образцах производился подсчет клеток, которые были окрашены с применением специфических антител: каспазы-3 и белка Клото. На основании полученных данных вычислялся соответствующий индекс, отражающий процентное соотношение окрашенных клеток к общему количеству клеток, доступных в выбранном поле зрения [28].

Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Когда распределение значений непрерывного признака оказывалось ненормальным, результаты представили в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для анализа этих данных использовали тест Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна. В случаях, когда значения признаков были нормально распределены, данные представлены через среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения таких признаков применялся ANOVA с последующим тестом Тьюки.

Для обеспечения точности и достоверности результатов исследования использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, США). Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Круглосуточное освещение в течение 30 суток привело к статистически значимому увеличению роста ФСГ в крови на 35,3 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. У крыс экспериментальной группы 2 на 15-е сутки после отмены темновой депривации уровень ФСГ значительно снизился относительно группы 1 на 12,83 % ($p < 0,05$) и не имел отличий от контрольных данных (рис.).



** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, # $p < 0,05$ по сравнению с экспериментальной группой 1.

Рис. Концентрация ФСГ в сыворотке крови крыс в экспериментальных группах при темновой депривации и в контроле

При морфологическом исследовании аденогипофиз контрольной группы состоял из паренхимы и соединительнотканной стромы. Паренхима представлена компактными тяжами эндокриноцитов, которые плотно соприкасались друг с другом и разделены синусоидными капиллярами. Между клеточными структурами располагались синусоидальные капилляры. Эндокриноциты подразделялись на несколько типов: хромофобные, ацидофильные и базофильные. Базофильные эндокриноциты более крупного размера, чем ацидофильные. Среди них преобладали гонадотропные базофильные эндокриноциты, имеющие форму треугольника с овальным ядром, смещенным к вершине. Гонадотропные эндокриноциты группировались возле кровеносных капилляров (см. табл.).

После 30-суточной темновой депривации было выявлено значительное увеличение размеров гонадотропоцитов. Площадь гонадотропного эндокриноцита в экспериментальной группе 1 была статистически значимо больше ($p < 0,001$) на 19,95 %, объема –

на 73,4 %, периметра – на 18,2 % по сравнению с группой контроля. Были выявлены статистически значимые изменения цитокариометрических параме-

тров. Площадь ядра в экспериментальной группе 1 больше на 26,82 % ($p < 0,05$), объем ядра – на 26,82 % ($p < 0,001$), периметр ядра – на 10,07 % ($p < 0,05$).

Морфометрические показатели гонадотропных эндокриноцитов и их ядер у самок крыс в аденогипофизе в экспериментальных группах при темновой депривации и в контроле

Параметр	Контроль	Группа 1	Группа 2
Площадь, мкм ²	84,20 ± 2,17	101,00 ± 1,42 **	96,89 ± 1,6 **
Объем, мкм ³	505,20 ± 12,99	876,00 ± 21,73 **	764,70 ± 15,56**.#
Периметр, мкм	31,40 ± 0,32	37,12 ± 0,48 **	33,48 ± 0,44 **
Площадь ядра, мкм ²	25,35 ± 0,67	32,15 ± 1,30 *	30,39 ± 1,11 *
Объем ядра, мкм ³	101,40 ± 2,18	128,60 ± 4,25 **	121,5 ± 3,62 **
Периметр, мкм	12,22 ± 0,20	13,45 ± 0,19 **	13,29 ± 0,16 **

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой;

$p < 0,05$ по сравнению с экспериментальной группой 1.

На 15-й день после отмены 30-суточной темновой депривации большинство гонадотропоцитов представляли собой крупные клетки, имеющие полигональную форму, клеточная поверхность была ровная. Цитоплазма хорошо выражена. Гонадотропоциты лежали группами, а в центре железы – в виде групп из нескольких клеток. Одиночные гонадотропоциты разбросаны на всех участках железы.

Выявлено уменьшение размеров гонадотропных эндокриноцитов: площадь – на 4,07 %, периметр – на 8,84 %, объем – на 12,71 % ($p < 0,05$). Цитокариометрические исследования не показали статистически значимых изменений ($p > 0,05$), при этом площадь ядра в экспериментальной группе 2 уменьшилась на 5,47 %, объем – на 5,52 %, периметр – 1,19 %.

Иммуногистохимическое исследование аденогипофиза контрольной группы выявило низкую экспрессию каспазы-3 в ядрах гонадотропных эндокриноцитов. Удельная площадь каспазы-3 иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов в контрольной группе составила ($4,11 \pm 0,7$), а удельная площадь белок Клото иммунореактивных клеток – ($0,33 \pm 0,01$).

На 31-е сут. после темновой депривации в аденогипофизе выявлено увеличение удельной площади каспазы-3 иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов на 22,4 % ($p < 0,05$) ($5,03 \pm 0,64$). При окраске на белок Клото отмечалось уменьшение удельной площади на 21,2 % ($p < 0,05$) ($0,26 \pm 0,01$) иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов.

Через 14 дней после прекращения темновой депривации, несмотря на снижение уровня каспазы-3 на 6,2 % ($p < 0,05$) ($4,72 \pm 0,71$), удельная площадь иммунореактивных клеток оставалась выше на 14,8 %, чем в контрольной группе. Выявлено повышение активности белка Клото на 11,5 % ($p < 0,05$) ($0,29 \pm 0,01$).

Полученные данные подчеркивают влияние длительной темновой депривации на изменения работы эндокринной системы у животных. Высокий уровень ФСГ может указывать на наличие нарушений в работе репродуктивной системы, что связано с гормональной реакцией на стрессы, вызванные изменением освещения [4]. Отмена темновой депривации приводит к увеличению уровня белка Клото и снижению экспрессии каспазы-3.

Каспаза-3, будучи конечным эффектором программируемой клеточной гибели, служит важным индикатором апоптозных процессов, позволяя исследовать механизмы, приводящие к нарушению работы клеток. Увеличение уровня этого маркера коррелирует с возрастными изменениями и патологиями, связанными с нарушениями гонадотропных эндокриноцитов [21].

В свою очередь, белок Клото, известный своей ассоциацией с процессами старения, играет ключевую роль в оценке функционального состояния клеток. Высокая экспрессия Клото наблюдается в здоровых клетках, тогда как при старении или под воздействием стресса, уровень этого белка снижается, что указывает на его защитную функцию [19].

Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают важность взаимодействия между апоптозом и процессами старения в контексте гонадотропных эндокриноцитов. Установленные корреляции могут послужить основой для дальнейших исследований в области эндокринологии и геронтологии, открывая новые горизонты в понимании механизмов старения на клеточном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После 30-дневной темновой депривации у самок крыс повысился уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови. Выявлено увеличение

гонадотропных эндокриноцитов, повышение активности каспазы-3 и снижение экспрессии белка Клото, что указывает на ускоренное старение организма. Эти изменения являются обратимыми: после прекращения воздействия данного фактора через две недели показатели возвращаются практически к первоначальным значениям.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;29(3):17–31. doi: 10.24412/1609-2163-2022-3-17-31.
2. Касян В.Н., Адамян Л.В. Центральные регулирующие механизмы репродуктивной системы у женщин. Гонадотропинингибирующий гормон: открытие, механизм действия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(1):13–20. doi: 10.17116/repro201824113-20.
3. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В. и др. Нарушение циркадных ритмов – фактор риска развития ожирения и хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):36–42. doi: 10.17116/repro20202605136.
4. Beroukhi G., Esencan E., Seifer D.B. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2022;20(1):16. doi: 10.1186/s12958-022-00889-3.
5. Шерстюк С.А., Сорокина И.В., Ремнева Н.А. Морфологические особенности аденогипофиза детей умерших в возрасте до 6 месяцев от ВИЧ-инфицированных матерей. *Мир медицины и биологии*. 2012;8(2):182–186.
6. Волков В.П. Функциональная морфология гонад при антипсихотической терапии. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):30–34. doi: 10.14341/probl201460430-34.
7. Большакова О.В. Морфологические изменения аденогипофиза при интоксикации свинцом. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):28.
8. Кольтюкова Н.В., Самарин М.Ю. Структурные преобразования дистальной части аденогипофиза и надпочечников при многократных физических нагрузках. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):62.
9. Бобрышева И.В. Морфофункциональные особенности гонадотропных эндокриноцитов дистальной части аденогипофиза крыс при экспериментальной иммуносупрессии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016;3:135–144.
10. Кондакова Л.И., Калашникова С.А. Гистоморфометрические изменения гонадотропных эндокриноцитов гипофиза при воздействии темновой депривации. *Сеченовский вестник*. 2024;15(3):36–47. doi: 10.47093/2218-7332.2024.15.3.36-47.
11. Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А. и др. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42.
12. Smolensky M.H., Sackett-Lundeen L.L., Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiology international*. 2015;32(8):1029–1048. doi: 10.3109/07420528.2015.1072002.
13. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life sciences*. 2017;173:94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008.
14. Кондакова Л.И., Калашникова С.А. Структурные и органометрические изменения матки в условиях темновой депривации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(3):114–117. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-3-114-117.
15. Wang W., Hao Z., Wu Z. et al. Long-term artificial/natural daytime light affects mood, melatonin, corticosterone, and gut microbiota in rats. *Applied microbiology and biotechnology*. 2023;107(7-8):2689–2705. doi: 10.1007/s00253-023-12446-y.
16. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48–53. doi: 10.17116/rosakush2022206148.
17. Кондакова Л.И., Калашникова С.А., Калашникова Е.А. Структурные и органометрические изменения яичников в условиях темновой депривации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024; 21(1):126–129. doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-126-129.
18. Бобок М.Н., Краснюк И.И., Козлова Ж.М. Регуляция биологических ритмов. Современные способы коррекции десинхронозов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;7(97). doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031.
19. Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Постникова А.Д. и др. Влияние лекарственных средств на уровень белка Клото. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020; 12(102):142–145. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.
20. Lessard-Beaudoin M., Laroche M., Loudghi A. et al. Organ-specific alteration in caspase expression and STK3 proteolysis during the aging process. *Neurobiology of aging*. 2016;47:50–62. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.003.
21. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S. et al. Molecular Imaging of Apoptosis: The Case of Caspase-3 Radiotracers. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(8):3948. doi: 10.3390/ijms22083948.
22. Осиков М.В., Бойко М.С., Огнева О.И. и др. 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.
23. Пахомий С.С., Злобина О.В., Бугаева И.О. и др. Влияние длительности нарушения циркадных ритмов световым воздействием на морфологию печени лабораторных крыс. *Оптика и спектроскопия*. 2022;130(6):856–860. doi: 10.21883/OS.2022.06.52627.34-22.

24. Коптяева К.Е., Мужикян А.А., Гушин Я.А. и др. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;2:71–93. doi: 10.29296/2618723X-2018-02-08

25. Feldman A.T., Wolfe D. Tissue Processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2014;1180:31–43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.

26. Lo Y., Yi P.L., Hsiao Y.T. et al. A prolonged stress rat model recapitulates some PTSD-like changes in sleep and neuronal connectivity. *Communications biology*. 2023;6(1):716. doi: 10.1038/s42003-023-05090-9.

27. Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Рыбакова А.В. и др. Объем выборки лабораторных животных для экспериментальных исследований. *Фармация*. 2018;67(2):3–8. doi:10.29296/25419218-2018-02-01.

28. Davies D.M., van den Handel K., Bharadwaj S., et al. Cellular enlargement – A new hallmark of aging? *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:1036602. doi:10.3389/fcell.2022.1036602.

REFERENCES

1. Khabarov S.V., Sterlikova N.A. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie = Journal of new medical technologies, eEdition*. 2022;29(3):17–31. (In Russ.) doi: 10.24412/1609-2163-2022-3-17-31.

2. Kasyan V.N., Adamyan L.V. Central regulatory mechanisms of the reproductive system in women. Gonadotropin-inhibiting hormone: discovery, mechanism of action (literature review). *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(1):13–20. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201824113-20.

3. Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V. et al. Circadian rhythm disorder is a risk factor for obesity and chronic anovulation in women of reproductive age. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):36–42. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20202605136.

4. Beroukhim G., Esencan E., Seifer D.B. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2022;20(1):16. doi: 10.1186/s12958-022-00889-3.

5. Sherstyuk S.A., Sorokina I.V., Remneva N.A. Morphological features of the adenohypophysis of children who died before the age of 6 months from HIV-infected mothers. *Mir meditsiny i biologii*. 2012;8(2):182–186. (In Russ.).

6. Volkov B.P. Functional morphology of gonads under conditions of antipsychotic therapy. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):30–34. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201460430-34.

7. Bolshakova O.V. Morphological changes of the adenohypophysis during lead intoxication. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(3):28. (In Russ.).

8. Koltyukova N.V., Samarin M.Yu. Structural transformations of the distal part of the adenohypophysis and adrenal glands

during repeated physical exertion. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(3):62. (In Russ.).

9. Bobrysheva I.V. Morphofunctional features of gonadotropic endocrinocytes of the distal part of the rat adenohypophysis during experimental immunosuppression. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2016;3:135–144. (In Russ.).

10. Kondakova L.I., Kalashnikova S.A. Histomorphometric changes in pituitary gonadotropic endocrinocytes when exposed to dark deprivation. *Sechenovskii vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2024;15(3):36–47. (In Russ.) doi: 10.47093/2218-7332.2024.15.3.36-47.

11. Kitsyushin V.P., Salukhov V.V., Demidova T.A. and others. Circadian model of regulation of carbohydrate metabolism in normal. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42. (In Russ.).

12. Smolensky M.H., Sackett-Lundeen L.L., Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiology international*. 2015;32(8):1029–1048. doi: 10.3109/07420528.2015.1072002.

13. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life sciences*. 2017;173:94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008.

14. Kondakova L.I., Kalashnikova S.A. Structural and organometric changes of the uterus in conditions of dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(3):114–117. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-3-114-117.

15. Wang W., Hao Z., Wu Z. et al. Long-term artificial/natural daytime light affects mood, melatonin, corticosterone, and gut microbiota in rats. *Applied microbiology and biotechnology*. 2023;107(7-8):2689–2705. doi: 10.1007/s00253-023-12446-y.

16. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):48–53. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush2022206148.

17. Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Kalashnikova E.A. Structural and organometric changes of ovaries in conditions of dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2024;21(1):126–129. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-126-129.

18. Bobok M.N., Krasnyuk I.I., Kozlova J.M. Regulation of Biological Rhythms. Modern Methods of Desynchronoses Correction. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Research Journal*. 2020;7(97). (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031.

19. Sorokina Yu.A., Mosina A.A., Postnikova A.D. et al. The Influence of Drugs on the Klotho Protein Levels. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Research Journal*. 2020;12(102):142–145. (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.

20. Lessard-Beaudoin M., Laroche M., Loudghi A. et al. Organ-specific alteration in caspase expression and STK3 proteolysis during the aging process. *Neurobiology of aging*. 2016;47:50–62. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.003.
21. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S. et al. Molecular Imaging of Apoptosis: The Case of Caspase-3 Radiotracers. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(8):3948. doi: 10.3390/ijms22083948.
22. Osikov M., Boyko M., Ogneva O., Fedosov A. Ethological and immunological interrelations in experimental desynchronization under fluorescent lighting conditions. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 2023;67(3):58–67. (In Russ.) doi: 10.25557/0031-2991.2023.03.58-67.
23. Pakhomiy S.S., Zlobina O.V., Bugaeva I.O., etc. The effect of the duration of circadian rhythm disturbance by light exposure on the liver morphology of laboratory rats. *Optika i spektroskopiya*. 2022;130(6):856–860. (In Russ.) doi: 10.21883/OS.2022.06.52627.34-22.
24. Koptyaeva K., Muzhikyan A., Guschin Ya. et al. Technique Of Dissection And Extracting Organs Of Laboratory Animals. Message 1 (Rats). *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;2:71–93. (In Russ.) doi: 10.29296/2618723X-2018-02-08.
25. Feldman A.T., Wolfe D. Tissue Processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2014;1180:31–43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.
26. Lo Y., Yi P.L., Hsiao Y.T. et al. A prolonged stress rat model recapitulates some PTSD-like changes in sleep and neuronal connectivity. *Communications biology*. 2023;6(1):716. doi: 10.1038/s42003-023-05090-9.
27. Makarova M.N., Shekunova E.V., Rybakova A.V. et al. The sample size of laboratory animals for experimental studies. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2018;67(2):3–8. (In Russ.) doi: 10.29296/25419218-2018-02-01.
28. Davies D.M., van den Handel K., Bharadwaj S., et al. Cellular enlargement – A new hallmark of aging? *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:1036602. doi:10.3389/fcell.2022.1036602.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

Л.И. Кондакова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

Статья поступила в редакцию 13.09.2024; одобрена после рецензирования 15.10.2024; принята к публикации 15.10.2024

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

L.I. Kondakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

The article was submitted 13.09.2024; approved after reviewing 15.10.2024; accepted for publication 15.10.2024.