
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**ИЗУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ МЕТААНАЛИЗА ЭФФЕКТА МЕЛАТОНИНА
НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС, СОДЕРЖАЩИХСЯ В СТАНДАРТНЫХ УСЛОВИЯХ**

© 2025 г. Н. В. Кузьменко^{1,2,*}, В. А. Цырлин¹, М. Г. Плисс¹, М. М. Галагудза¹

*¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

*²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru*

Поступила в редакцию 11.11.2024 г.

После доработки 19.12.2024 г.

Принята к публикации 05.01.2025 г.

Известно, что гормон эпифиза мелатонин, синтезируемый в темное время суток, регулирует суточные и сезонные изменения в метаболизме, репродукции и поведении. К настоящему времени проведено много экспериментальных работ, исследующих эффекты введения экзогенного мелатонина на поведение в различных тестах у крыс. Цель данной работы – оценить с помощью метаанализа эффекты мелатонина на поведение крыс, содержащихся в стандартных условиях. Мы отобрали для метаанализа 57 публикаций, исследующих монотерапию мелатонином: 35 – в тесте “Открытое поле” (ОП), 23 – в крестообразном приподнятом лабиринте (КПЛ), 12 – в тесте принудительного плавания (ПП), 21 – в бассейне Морриса (БМ). Метаанализ показал, что периферическое однократное введение мелатонина в низких дозах (≤ 1 мг/кг/день) увеличивает двигательную активность крыс в ОП. Длительное введение мелатонина также способствовало повышению двигательной активности крыс. Мелатонин обладает анксиолитическим эффектом, что подтверждается увеличением времени нахождения крыс в центре ОП и в открытых рукавах КПЛ. Сокращение иммобилизационного периода в тесте ПП указывает на антидепрессивный эффект гормона. Анксиолитический и антидепрессивный эффекты были сильнее выражены у самок, чем у самцов. Не было получено убедительных доказательств влияния дозы на анксиолитический и антидепрессивный эффект мелатонина. При терапии мелатонином отмечалась тенденция увеличения времени поиска платформы крысами в БМ. В большинстве работ гормон вводился внутривентрикулярно, кроме того, исследователи обычно использовали молодых животных. По этим причинам нам не удалось корректно оценить зависимость эффектов мелатонина от способа введения и возраста крыс.

Ключевые слова: мелатонин, поведение, открытое поле, крестообразный приподнятый лабиринт, принудительное плавание, бассейн Морриса

DOI: 10.31857/S0869813925030028, **EDN:** UHAUSA

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что гормон эпифиза мелатонин, синтезируемый в темное время суток, регулирует суточные и сезонные изменения в метаболизме, репродукции и поведении. По мнению многих авторов, нейромодулирующие свойства мелатонина могут быть использованы при терапии психических и неврологических патологий [1–8]. Было показано положительное действие мелатонина при депрессии, агрессивном поведении, шизофрении, нейродегенеративных заболеваниях, восстановлении после инсульта головного мозга [1–8]. Среди нейропротективных эффектов мелатонина рассматривают регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ингибирование нейровоспаления, ингибирование окислительного стресса, цитопротекцию, ослабление аутофагии и усиление нейротрофии, стимулирование нейропластичности и повышение уровня нейротрансмиттеров, иммуномодулирующее действие, регуляцию циркадных ритмов, нивелирование нарушений сна [1–8]. Мелатонин реализует свое действие через мелатонинергические (MT1 и MT2) рецепторы, а также благодаря своим антиоксидантным свойствам [1].

MT рецепторы встречаются по всему организму, в том числе были идентифицированы во всех отделах головного мозга. При этом в коре головного мозга, эпителии, супрахиазматическом ядре гипоталамуса, гипофизе, черной субстанции обнаружена высокая плотность MT1, а MT2 либо слабо представлены, либо отсутствуют. MT2 рецепторы преобладают в гиппокампе, в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, в ретикулярном ядре таламуса. И MT1, и MT2 рецепторы представлены в базальном переднем и среднем мозге, базальных ганглиях, вентромедиальном ядре таламуса, в околосолитарном сером веществе (вентролатеральная область, дорсальное ядро шва) [9]. В надпочечниках грызунов и приматов были обнаружены MT1, но не MT2 рецепторы [10, 11].

Дефицит мелатонина у крыс, вызванный пинеалэктомией или постоянным освещением, сопровождался увеличением уровня кортикостерона [12], изменениями в активности тирозингидроксилазы, синтезе моноаминов и ацетилхолина [13, 14, 15], однако данные об изменении реактивности на моноамины и ацетилхолин противоречивы [16, 17]. Более детальные исследования [18] показали, что пинеалэктомия увеличивает уровень серотонина в стриатуме самок, снижает метаболизм серотонина в гипоталамусе самок и самок, снижает уровень дофамина и норадреналина в коре самок. При этом при наличии шишковидной железы базовые уровни дофамина и норадреналина были выше в коре головного мозга самок, чем самок. В условиях стресса пинеалэктомизированные и интактные животные существенно не отличались по уровню адренорегуляторного гормона [19].

Пинеалэктомия вызывала у крыс повышение горизонтальной и вертикальной двигательной активности, уменьшение или увеличение времени нахождения в центре открытого поля (ОП) и в открытых рукавах крестообразного приподнятого лабиринта (КПЛ), уменьшение времени груминга, увеличение иммобилизационного периода (ИП) в тесте принудительного плавания (ПП), увеличение времени нахождения платформы в бассейне Морриса (БМ) [20–24]. При этом содержание крыс в условиях постоянного освещения не изменяло двигательной активности, увеличивало эпизоды груминга, уменьшало время пребывания в открытых рукавах КПЛ, увеличивало ИП в тесте ПП, ухудшало пространственную память [21, 25, 26]. Виноградова отмечает, что при постоянном освещении у крыс возрастала тревожность, а при световой депривации уровень тревожности падал [27]. У людей дефицит эндогенного мелатонина ассоциирован с депрессией и с деменцией [1, 5].

Известно, что у крыс суточные колебания уровня эндогенного мелатонина вызывают изменения в локомоторной активности и уровне биохимических маркеров активности и тревожности. Так, в течение суток наблюдали у крыс пик эндогенного

мелатонина и максимальную локомоторную активность ночью [28, 29], минимальный уровень кортикостерона – утром, максимальный – вечером [29, 30]; уровень дофамина был больше ночью, чем днем; уровни серотонина, норадреналина и адреналина были больше днем, чем ночью [31]. Можно предположить, что введение экзогенного мелатонина будет вызывать изменения в поведении. К настоящему времени проведено много экспериментальных работ, исследующих эффекты монотерапии экзогенным мелатином на поведение в различных тестах у крыс, содержащихся в стандартных условиях. Для исследования тревожности авторы обычно используют тесты ОП и КПЛ [32], для оценки депрессивноподобного поведения – тест ПП [33], для оценки пространственной памяти – БМ [34]. Цель данной работы – исследовать с помощью метаанализа эффекты мелатонина на поведение крыс в тестах ОП, КПЛ, ПП, БМ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований был осуществлен весной–летом 2024 г. на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, elibrary без ограничения периода публикации. При поиске мы использовали ключевые слова, связанные с поведенческими тестами и оценками поведения в этих тестах (открытое поле, горизонтальная активность, вертикальная активность, локомоторная активность, пересеченные сектора, стойки, нахождение в центре манежа, груминг, приподнятый крестообразный лабиринт, нахождение в открытых/закрытых рукавах, принудительное плавание, иммобилизационный период, бассейн Морриса), которые сочетали с воздействием (мелатонин, терапия мелатином, инфузия мелатонина), объектом исследования (крысы). Кроме того, дополнительно мы просмотрели списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ были включены исследования монотерапии мелатином у крыс, содержащихся в стандартных или близких к стандартным условиям. Мы исключили исследования, в которых крысы находились при постоянной темноте или освещении. Если в публикации не были уточнены условия содержания, то мы считали, что животные содержались в стандартных лабораторных условиях. Также были исключены экспериментальные работы, поставленные на линиях крыс, чувствительных к изменению фотопериода (например Fisher) и на моделях нарушений нервной деятельности. В метаанализ были включены исследования, проведенные только на интактных или ложнооперированных животных. Мы исключили работы с использованием крысят в возрасте до 1 месяца и беременных самок. Время введения мелатонина и регистрации показателей также имели значение для отбора работ, в которых мелатонин вводился однократно. В этом случае были отобраны только те исследования, в которых после однократного введения мелатонина регистрация показателей была осуществлена не позднее 60 мин после введения гормона. В статистический анализ не были включены работы, исследующие эффекты мелатонина при центральном введении. Кроме того, мы исключили публикации, в которых результаты были отображены в непонятной форме, не позволяющей оценить среднее значение и SD/SEM.

Мы исследовали основные параметры, полученные с помощью поведенческих тестов, которые позволили бы оценить эффект мелатонина на двигательную активность, тревожность и пространственную память. Из отобранных работ были извлечены данные теста ОП – горизонтальная активность (пересеченные сектора, общая дистанция), вертикальная активность (количество стоек на задних лапах), время нахождения в центре манежа, время/эпизоды груминга), теста КПЛ (время нахождения в открытых рукавах), теста ПП (ИП), теста Морриса (время поиска платформы, вторая и последняя попытки).

Данные были объединены в субгруппы по времени терапии мелатонином. Кроме того, там, где позволяло количество исследований, мы провели анализ зависимости эффекта гормона от дозы, способа и времени введения мелатонина, от пола и возраста крыс.

Метаанализ результатов исследований был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа мы использовали inverse variance тест (Mean Difference). Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Мы выбирали модель фиксированных или рандомизированных эффектов, опираясь на рекомендации [35]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов использовали Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверялась с помощью графика-воронки. Доверительный интервал – 95%. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$. В тексте данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха или в виде среднего значения $\pm$ стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было найдено 1148 работ (из них 48 обзоров литературы), исследующих влияние мелатонина на поведение крыс. Нами для метаанализа было отобрано 57 публикаций [36–92], из них в 10 работах исследовалось однократное введение мелатонина, в 47 – длительное введение мелатонина (табл. S). Графики-воронки не показали предвзятости при отборе публикаций.

В работах [79, 88] авторы исследовали только самок, в работах [56, 61, 65, 71] – и самок, и самцов, в работе [76] пол крыс не был указан, в остальных работах были исследованы только самцы. Возраст крыс колебался от 1 до 24 месяцев.

Влияние мелатонина на поведение крыс в тесте «открытое поле»

Для метаанализа мы отобрали 35 работ, исследующих поведение крыс в ОП (табл. S).

В шести работах (табл. S) авторы исследовали однократное введение мелатонина в дозах 0.1–80 мг/кг, который вводили внутривенно во всех работах, кроме одной, где мелатонин вводили подкожно [42]. Животных помещали в ОП через 15–35 мин после введения гормона. Анализ отобранных публикаций показал (рис. 1), что мелатонин в дозах 0.1–1 мг/кг увеличивал двигательную активность крыс (горизонтальную и вертикальную, выходение в центр манежа, акты груминга). Однократное введение мелатонина в дозе 5–20 мг/кг не оказывало существенного влияния на активность крыс в ОП (рис. 1). По данным одной работы, мелатонин в дозе 80 мг/кг уменьшал пройденную дистанцию [41].

В 29 работах авторы исследовали длительное введение мелатонина (1–16 недель). Мелатонин использовали в дозах 0.04–50 мг/кг/день. В большинстве работ крыс помещали в ОП на 3–10 мин. В трех работах [69, 83, 88] проводили наблюдение за крысами в ОП в течение 20–30 мин.

У крыс контрольной группы было зарегистрировано в среднем 60 ± 30 пересеченных секторов, 13 ± 11 вертикальных стоек, время нахождения в центре манежа было 43 ± 37 с, продолжительности груминга 34 ± 10 с. Метаанализ показал тенденцию повышения двигательной активности крыс в тесте ОП после введения мелатонина (рис. 2). Продолжительность терапии существенно не влияла на активность крыс в ОП (рис. 2). Увеличение вертикальной активности крыс после введения мелатонина было ассоциировано с более низкими дозами мелатонина (≤ 1 мг/кг/день) и с более старым возрастом животных, но для окончательного вывода работ мало (табл. 1). В работах, в которых одновременно исследовали несколько доз мелатонина, гормон не показал дозозависимого эффекта на двигательную активность [77, 79], но при более высоких дозах крысы дольше проводили времени в центре ОП [79].

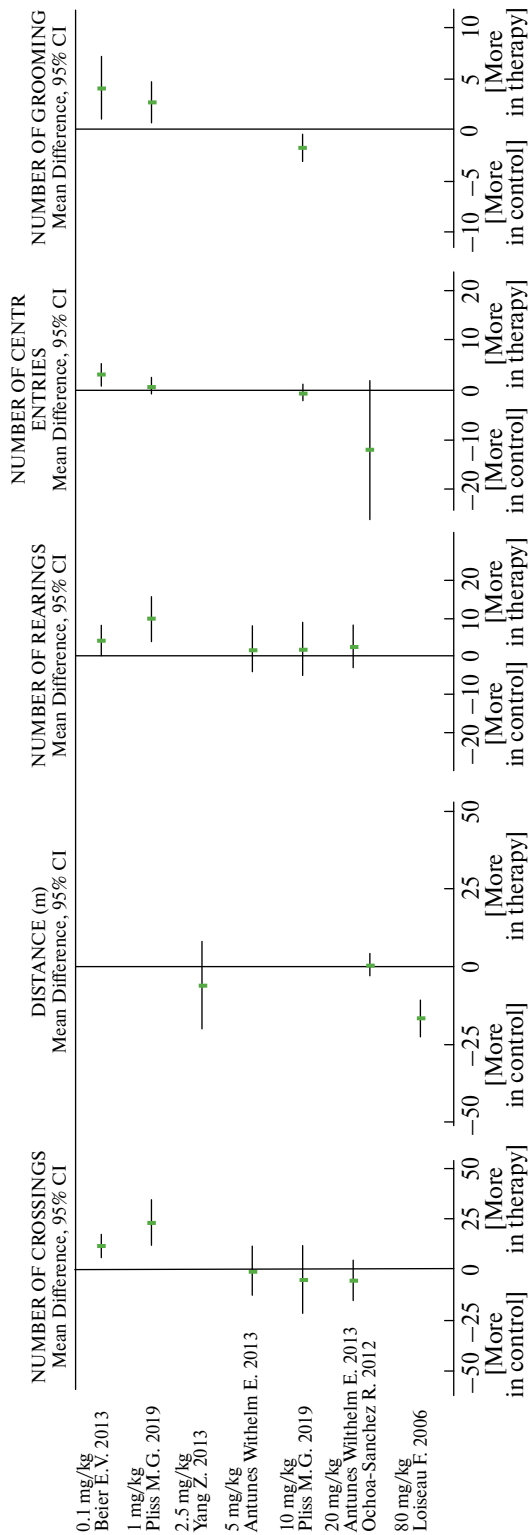


Рис. 1. Влияние однократного введения мелатонина в разных дозах на поведение крыс в тесте “Открытое поле”.

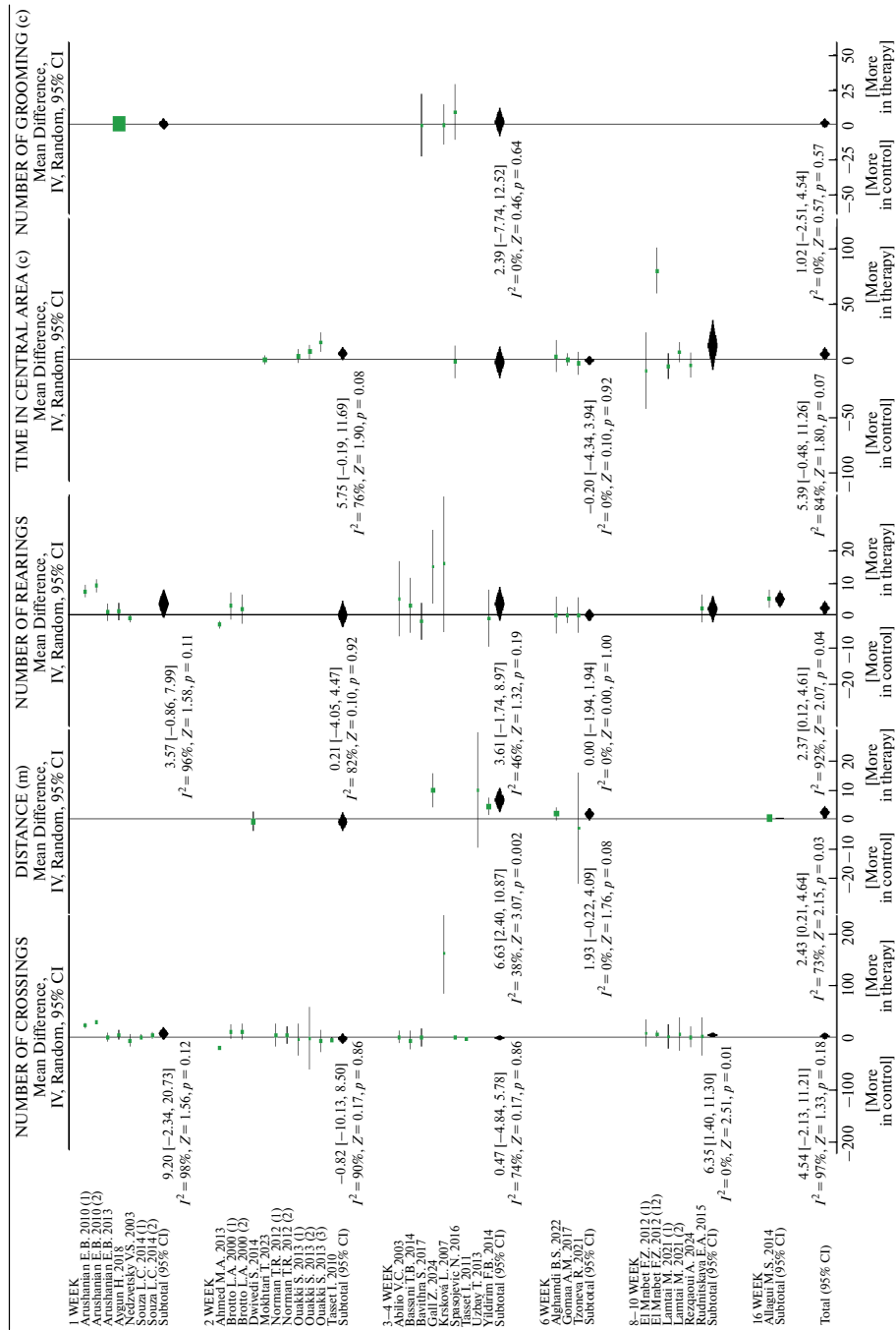


Рис. 2. Влияние продолжительного введения мелатонина на поведение крыс в тесте "Открытое поле". I² – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в мета-анализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

Таблица 1. Зависимость поведения крыс в тесте «открытое поле» после введения мелатонина от дозы, способа введения, времени введения, возраста и пола

Доза, способ введения	Продолжительность терапии, недели	Доза мелатонина, мг/кг/день	N работ	Объем выборки, мелатонин/контроль	Средняя разность	R, %	Z	p
Горизонтальная активность (пересеченные сектора)								
≤ 1 мг/кг/день	1–10	0.04–1	5	64 / 64	9.28 [–6.28, 24.84]	99	1.17	0.24
2–5 мг/кг/день	2–8	2–5	7	75 / 75	4.04 [–2.09, 10.16]	49	1.29	0.20
7–10 мг/кг/день	1–4	7–10	6	69 / 69	–0.83 [–11.62, 9.96]	96	0.15	0.88
Внутрибрюшинно	1–8	0.05–50	15	158 / 158	4.75 [–2.12, 11.62]	97	1.35	0.18
Орально	2–10	0.04–10	4	63 / 63	13.52 [–11.89, 38.93]	93	1.04	0.30
Перед и в темную фазу	2–10	0.04–50	7	112 / 112	2.17 [–2.01, 6.35]	50	1.02	0.31
Только молодые крысы (1–4 мес)	1–10	0.04–40	10	111 / 111	3.12 [–0.21, 6.45]	52	1.83	0.07
Самцы	1–10	0.04–50	18	193 / 193	5.25 [–2.45, 12.95]	98	1.34	0.18
Самки	2–8	2–16	4	38 / 38	6.45 [1.57, 11.34]	0	2.59	0.01
Вертикальная активность (стойки)								
≤ 1 мг/кг/день	1 и 10	0.04–0.10	3	51 / 51	5.09 [1.29, 8.90]	90	2.62	0.009
2–5 мг/кг/день	4	3.5–5	3	24 / 24	2.49 [–5.62, 10.60]	40	0.60	0.55
7–10 мг/кг/день	1–16	7–10	7	108 / 108	0.61 [–1.43, 2.65]	82	0.59	0.56
16–50 мг/кг/день	1–6	20–50	4	23 / 23	1.80 [–1.90, 5.50]	0	0.95	0.34
Внутрибрюшинно	1–16	0.05–50	11	135 / 135	2.47 [–0.25, 5.19]	91	1.78	0.08

Таблица 1. Окончание

Доза, способ введения	Продолжительность терапии, недели	Доза мелатонина, мг/кг/день	N работ	Объем выборки, мелатонин/ контроль	Средняя разность	F, %	Z	p
Вертикальная активность (стойки)								
Орально	2–10	0.04–25	6	79 / 79	1.97 [–1.62, 5.56]	78	1.08	0.28
Перед и в темную фазу	4–16	0.04–50	6	75 / 75	2.18 [–0.36, 4.73]	49	1.69	0.09
Только молодые крысы (1–4 мес)	1–10	0.04–50	7	104 / 104	–0.04 [–1.34, 1.25]	10	0.06	0.95
Возрастные крысы (13–24 мес)	2–16	7–25	3	36 / 36	3.24 [1.18, 5.29]	9	3.09	0.002
Время нахождения в центре манежа (секунды)								
2–5 мг/кг/день	2 и 8	2 и 4	4	43 / 43	9.82 [–2.13, 21.78]	90	1.61	0.11
7–10 мг/кг/день	2–6	10	3	28 / 28	–0.06 [–3.00, 2.89]	0	0.04	0.97
16–50 мг/кг/день	2–6	16–50	3	22 / 22	5.53 [–6.72, 17.77]	76	0.88	0.38
Внутрибрюшинно	2–8	4–50	7	67 / 67	4.90 [–3.50, 13.30]	87	1.14	0.25
Перед и в темную фазу	2–6	2–50	4	41 / 41	3.96 [–0.99, 8.91]	63	1.57	0.12
Только молодые крысы (1–4 мес)	4–8	4–50	6	40 / 40	8.14 [–7.36, 23.64]	90	1.03	0.30
Самцы	2–8	4–50	8	63 / 63	–0.82 [–3.41, 1.78]	0	0.62	0.54
Самки	2 и 8	4–16	3	30 / 30	18.77 [5.45, 32.09]	92	2.76	0.006

Примечание. F – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

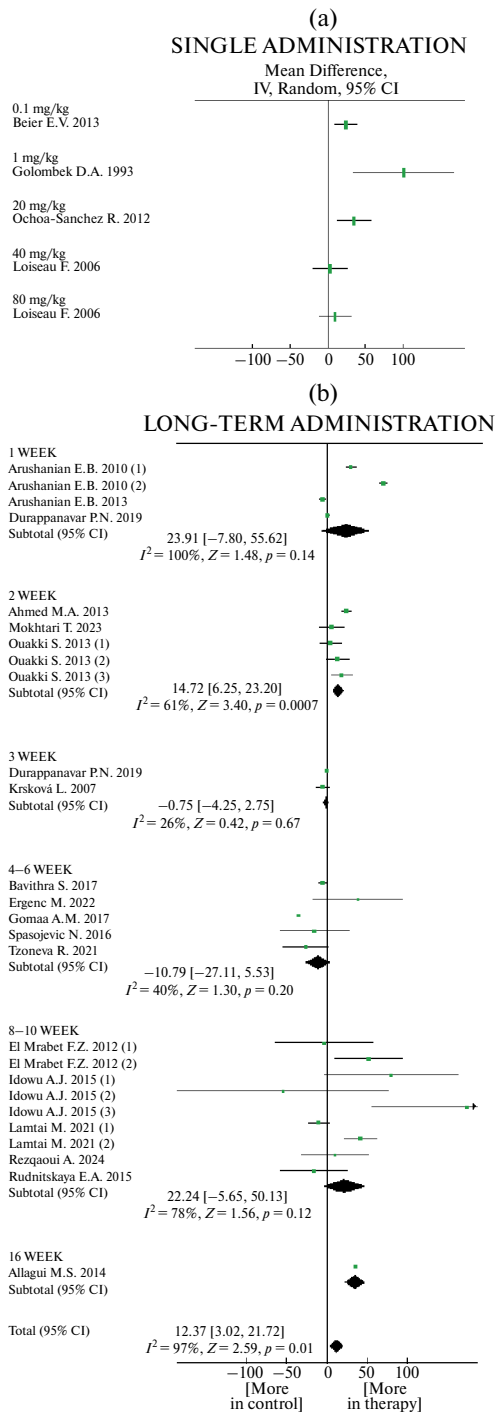


Рис. 3. Влияние однократного и продолжительного введения мелатонина на время (в секундах), проведенное крысами в открытых рукавах крестообразного приподнятого лабиринта. I^2 – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

Способ введения мелатонина не влиял на его эффект, однако в большинстве работ исследователи вводили мелатонин внутривнутрибрюшинно (табл. 1).

В работах, где одновременно исследовали самцов и самок, эффект мелатонина на двигательную активность не зависел от пола животных, однако мелатонин увеличивал время нахождения в центре ОП у самок, но не у самцов (табл. 1).

Влияние мелатонина на поведение крыс в крестообразном приподнятом лабиринте

Для метаанализа мы отобрали 23 работы, исследующие поведение крыс в КПЛ (табл. S).

В четырех работах (табл. S) авторы исследовали однократное введение мелатонина в дозах 0.1–80 мг/кг, который вводили внутривнутрибрюшинно во всех работах, кроме одной, где мелатонин вводили подкожно [42]. Животных помещали в КПЛ через 15–35 мин после введения гормона. Однократное введение мелатонина в дозе 0.1–20 мг/кг увеличивало время нахождения крыс в открытых рукавах (рис. 3). При введении более высоких доз гормона результаты теста не отличались от контрольной группы (рис. 3).

В 19 работах авторы исследовали длительное введение мелатонина (1–16 недель, в дозе 0.04–50 мг/кг/день). За 5 мин нахождения в КПЛ крысы контрольной группы проводили в открытых рукавах в среднем 81 ± 61 с, мелатонин существенно увеличивал время нахождения крыс в открытых рукавах КПЛ. Эффект присутствовал уже через 2 недели терапии, но через 3–6 недель терапии пропадал и снова появлялся через 8–16 недель терапии (рис. 3). Максимальный эффект был ассоциирован с внутривнутрибрюшинным или подкожным введением, с более старым возрастом животных, с женским полом (табл. 2). Не было получено убедительных доказательств влияния дозы на эффект (табл. 2). Однако в одной работе, в которой авторы параллельно исследовали 3 дозы мелатонина (2, 4, 16 мг/кг/день, подкожно), при минимальной дозе эффекта не было, а в остальных дозах мелатонин одинаково увеличивал время нахождения в открытых рукавах [79].

Влияние мелатонина на поведение крыс в тесте “Принудительное плавание”

Для метаанализа мы отобрали 12 работ (табл. S), исследующих поведение крыс в тесте ПП после введения мелатонина в течение 1–16 недель, в дозе 1–40 мг/кг/день. Работ, которые исследовали бы влияние однократного введения мелатонина на тест ПП, мы не нашли.

У крыс контрольной группы ИП в тесте ПП колебался от 9 до 700 с и составлял в среднем 89 с, мелатонин независимо от дозы существенно сокращал ИП в тесте ПП (табл. 3, рис. 4). Эффект был выражен уже через 2 недели после приема мелатонина. В большинстве работ авторы вводили мелатонин внутривнутрибрюшинно. Максимальный эффект был ассоциирован с подкожным введением гормона, однако окончательный вывод сделать сложно из-за малого количества работ (табл. 3). У самок сокращение ИП после мелатонина было значительно больше, чем у самцов. Не было получено убедительных доказательств влияния возраста на ИП (табл. 3).

Влияние мелатонина на поведение крыс в бассейне Морриса

Для метаанализа мы отобрали 21 работу, исследующую поведение крыс в БМ (табл. S).

В трех работах (табл. S) авторы исследовали однократное введение мелатонина в дозах 5–100 мг/кг, который вводили внутривнутрибрюшинно во всех работах, кроме одной, где мелатонин вводили орально [40]. Животные были протестированы в БМ через 30–45 мин после введения гормона. После однократного введения мелатонина исследователи наблюдали увеличение времени поиска платформы в БМ при 2-й попытке (рис. 5).

Таблица 2. Зависимость времени (в секундах) нахождения крыс в открытых рукавах крестообразного приподнятого лабиринта после введения мелатонина от дозы, способа введения, времени введения, возраста и пола

Доза, способ введения, время введения, возраст, пол	Продолжительность терапии, недели	Доза мелатонина, мг/кг/день	N работ	Объем выборки, мелатонин / контроль	Средняя разность, секунды	P, %	Z	p
≤ 1 мг/кг/день	1–10	0.04–0.10	4	69 / 69	33.24 [–3.52, 70.01]	99	1.77	0.08
2–5 мг/кг/день	2–8	2–5	6	61 / 61	6.66 [–3.55, 16.87]	76	1.28	0.20
≥ 10 мг/кг/день	1–16	10–50	9	82 / 82	9.17 [1.98, 16.37]	90	2.50	0.01
Внутрибрюшинно	1–16	0.05–50	12	119 / 119	13.08 [–6.21, 32.37]	98	1.33	0.18
Орально	1–10	0.04–10	4	57 / 57	4.36 [–2.46, 11.17]	93	1.25	0.21
Подкожно	2 и 8	0.1–16	2	36 / 36	16.71 [0.24, 33.17]	61	1.99	0.05
Перед и в темную фазу	2–16	0.04–50	8	104 / 104	5.73 [–8.28, 19.75]	79	0.80	0.42
Только молодые крысы (1–4 мес)	1–10	0.04–50	9	102 / 102	0.56 [–4.38, 5.50]	67	0.22	0.83
Возрастные крысы (22 и 24 мес)	8 и 16	0.1–10	2	16 / 16	92.64 [–41.23, 226.50]	81	1.36	0.17
Самцы	1–16	0.04–50	18	182 / 182	9.39 [–1.31, 20.08]	98	1.72	0.09
Самки	2 и 9	2–16	3	30 / 30	20.93 [7.51, 34.34]	67	3.06	0.002

Примечание. P – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

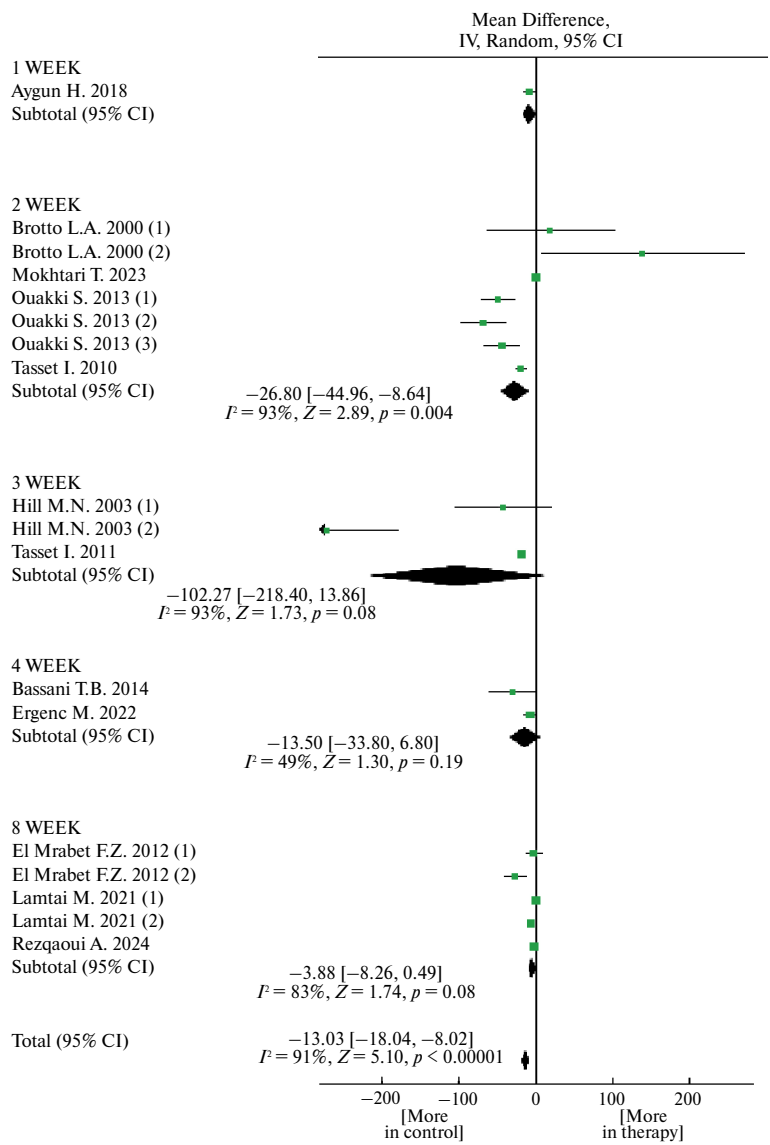


Рис. 4. Влияние продолжительного введения мелатонина на иммобилизационный период (в секундах) в тесте принудительного плавания. I^2 – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

В 17 работах авторы исследовали длительное введение мелатонина (1–8 недель, в дозе 0.1–100 мг/кг/день). У крыс контрольной группы время поиска платформы в БМ составляло 30 ± 14 с при 2-й попытке, 13 ± 8 с при последней попытке. Метаанализ показал, что мелатонин способствует увеличению времени поиска платформы при последней попытке (рис. 5). Эффект был максимален при более низких дозах гормона (≤ 5 мг/кг/день) и при введении гормона перед и в темную фазу (табл. 4). В работах, где исследовали одновременно несколько доз мелатонина, дозозависимого эффекта не наблюдали [58, 73]. Результаты теста не отличались у самцов и самок [71].

Таблица 3. Зависимость продолжительности иммобилизационного периода (в секундах) в тесте принудительного плавания после введения мелатонина от дозы, способа введения, времени введения, времени введения, возраста и пола

Доза, способ введения, время введения, возраст, пол	Продолжительность терапии, недели	Доза мелатонина, мг/кг/день	N работ	Объем выборки, мелатонин / контроль	Средняя разность, секунды	R^2 , %	Z	p
1–2 мг/кг/день	2–3	1–2	3	19 / 19	–22.30 [–31.09, –13.51]	71	4.97	0.00001
4–7 мг/кг/день	2–8	4–7	5	55 / 55	–6.57 [–12.42, –0.72]	85	2.20	0.03
≥ 10 мг/кг/день	1–4	10–40	6	69 / 69	–21.37 [–36.00, –6.74]	90	2.86	0.004
Внутрибрюшинно	1–8	1–40	9	87 / 87	–7.84 [–11.95, –3.73]	90	3.74	0.0002
Подкожно	2–3	2–16	2	38 / 38	–74.05 [–111.24, –36.86]	83	3.90	0.0001
Перед и в темную фазу	2 и 4	2–16	2	33 / 33	–47.87 [–61.22, –34.52]	9	7.03	0.00001
Только молодые крысы (1–4 мес)	1–8	4–40	5	46 / 46	–4.62 [–8.43, –0.81]	77	2.38	0.02
Возрастные крысы (13 и 18 мес)	2–3	7–10	2	38 / 38	–42.76 [–187.72, 102.20]	91	0.58	0.58
Самцы	1–8	1–40	11	95 / 95	–6.99 [–11.45, –2.53]	89	3.07	0.002
Самки	2–8	2–16	5	48 / 48	–45.31 [–72.92, –17.70]	93	3.22	0.001

Примечание. R^2 – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

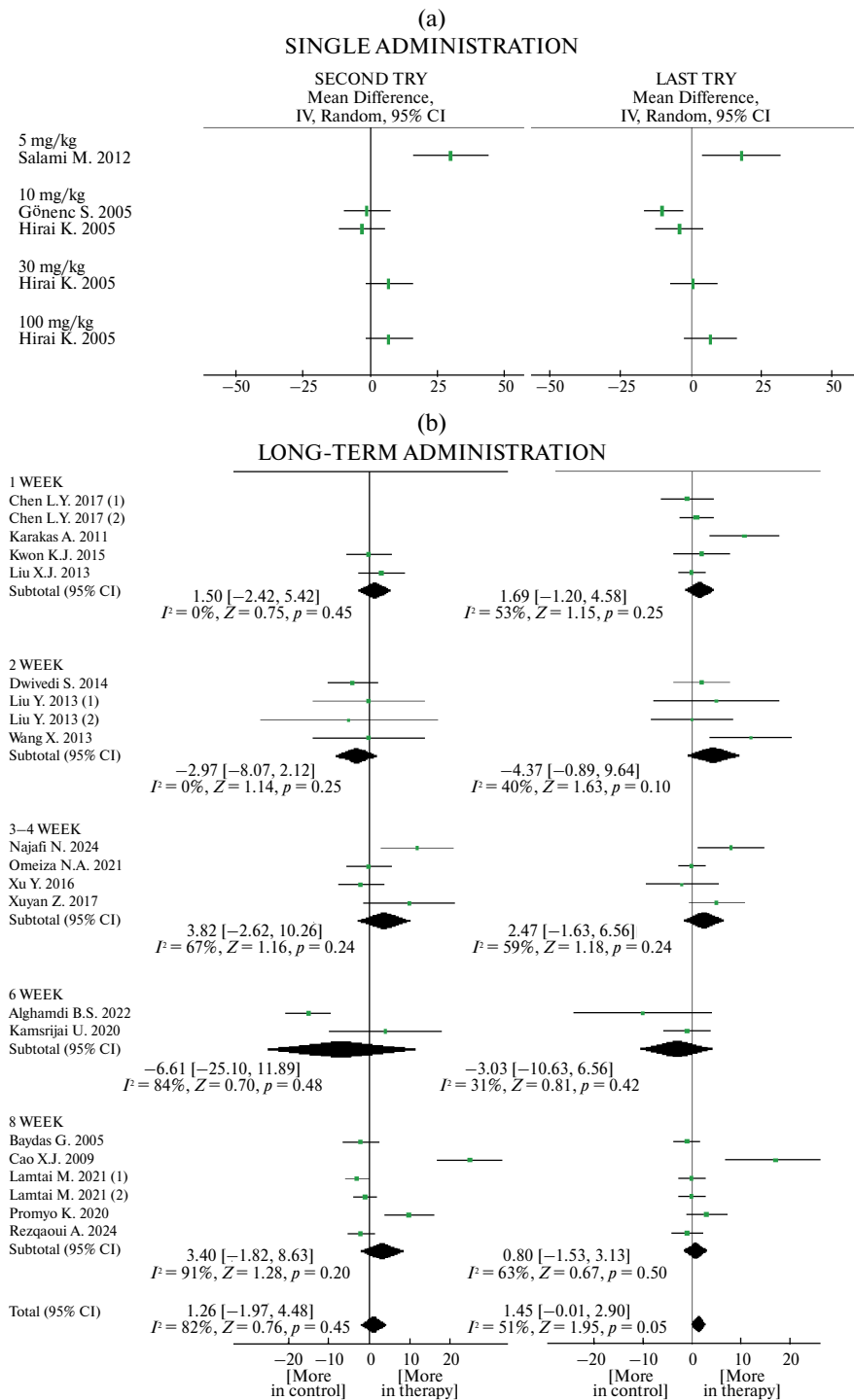


Рис. 5. Влияние однократного и продолжительного введения мелатонина на время (в секундах) поиска платформы в бассейне Морриса (вторая и последняя попытки). I^2 – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

Таблица 4. Зависимость времени поиска платформы (в секундах) в бассейне Морриса после введения мелатонина от дозы, способа введения, времени введения, возраста и пола

Доза, способ введения, время введения, возраст, пол	Продолжительность терапии, недели	Доза мелатонина, мг/кг/день	N работ	Объем выборки, мелатонин / контроль	Средняя разность, секунды	P, %	Z	P
Вторая попытка								
≤ 5 мг/кг/день	1-8	1-5	7	71 / 71	4.69 [-1.55, 10.93]	87	1.48	0.14
≥ 10 мг/кг/день	1-8	10-25	10	87 / 87	-0.81 [-5.34, 3.72]	76	0.35	0.72
Внутрибрюшинно	1-8	1-20	10	112 / 112	0.35 [-1.98, 2.69]	56	0.30	0.77
Орально	2-8	3-25	5	37 / 37	2.87 [-9.84, 15.59]	94	0.44	0.66
Перед и в темную фазу	2	1-10	2	34 / 34	-0.83 [-9.78, 8.11]	0	0.18	0.86
Утром	1-6	10	3	24 / 24	0.30 [-3.48, 4.07]	0	0.15	0.88
Только молодые крысы (1-4 мес)	1-8	3-10	8	71 / 71	2.63 [-1.57, 6.83]	83	1.23	0.22
Возрастные крысы (20-21 мес)	2 и 6	1-25	2	32 / 32	-8.73 [-19.48, 2.01]	54	1.59	0.11
Последняя попытка								
≤ 5 мг/кг/день	1-8	0.1-5	8	78 / 78	3.06 [0.31, 5.82]	71	2.18	0.03
≥ 10 мг/кг/день	1-8	10-100	11	107 / 107	0.51 [-0.95, 1.97]	14	0.68	0.49
Внутрибрюшинно	1-8	0.1-100	12	139 / 139	1.22 [-0.31, 2.76]	46	1.56	0.12
Орально	2-8	3-25	5	37 / 37	3.09 [-2.15, 8.33]	72	1.16	0.25
Перед и в темную фазу	1-2	0.1-10	3	41 / 41	7.34 [1.59, 13.08]	42	2.50	0.01
Утром	1-6	10-100	4	44 / 44	-1.00 [-5.62, 3.62]	0	0.24	0.81
Только молодые крысы (1-4 мес)	1-8	3-10	8	71 / 71	1.73 [-0.57, 4.02]	63	1.48	0.14
Возрастные крысы (20-21 мес)	2 и 6	1-25	2	32 / 32	-0.98 [-8.21, 6.25]	21	0.27	0.79

Примечание. P – критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z – суммарный эффект терапии; p – значимость изменения после терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный нами метаанализ показал, что периферическое однократное введение мелатонина в низких дозах (≤ 1 мг/кг/день) повышает двигательную активность крыс в ОП. Длительное введение мелатонина также способствует повышению двигательной активности крыс. Кроме того, мелатонин обладает анксиолитическим эффектом, что подтверждается увеличением времени нахождения крыс в центре ОП и в открытых рукавах КПЛ [32]. Сокращение ИП в тесте ПП указывает на антидепрессивный эффект гормона [33]. Анксиолитический и антидепрессивный эффекты были сильнее выражены у самок, чем у самцов. Не было получено убедительных доказательств влияния дозы на анксиолитический и антидепрессивный эффект мелатонина. Мелатонин вызывал увеличение времени поиска платформы крысами в БМ. Мы не смогли сделать окончательные выводы о влиянии возраста животных на их поведение после терапии мелатонином из-за малого количества работ, использующих старых крыс.

Интересно отметить, что мелатонин, введенный в головной мозг, мог вызывать иные эффекты. В экспериментах после однократного центрального введения гормона (в *nucleus accumbens*, амигдалу) в различных дозах наблюдали у самцов крыс уменьшение локомоторной активности и увеличение эпизодов груминга [24, 93, 94]. Мелатонин при введении в головной мозг не изменял время, проведенное в центре ОП, и время поиска платформы в БМ, но дозозависимо увеличивал время, проведенное в открытых рукавах КПЛ [24]. Однако в другой работе наблюдали сокращение времени поиска платформы в БМ после введения мелатонина в гиппокамп [95].

В экспериментах установлено, что продолжительное периферическое введение мелатонина даже 1 раз в день в небольших дозах существенно дозозависимо повышает уровень циркулирующего мелатонина в течение всех суток [96, 97]. Известно, что мелатонин легко проникает через клеточные и морфофизиологические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. Было показано, что при низких концентрациях гормона наблюдается присутствие обогащенных мелатонином участков в клеточной мембране, в то время как при высоких концентрациях гормона становилась очевидной высокоупорядоченная однородная структура мелатонина по всей мембране [98]. Дозависимые эффекты мелатонина на поведение, скорее всего, объясняются разной аффинностью мембранных MT1 и MT2 рецепторов, а также разной плотностью этих рецепторов в различных регионах головного мозга. MT рецепторы связаны с субъединицами *Gai* и *Gaq*, эффекты стимуляции которых могут различаться, поскольку через *Gai*-опосредованные механизмы реализуется активация калиевых каналов, а через *Gaq*-опосредованные механизмы происходит повышение внутриклеточного уровня кальция. MT1 рецепторы ассоциированы с *Gai* и *Gaq* субъединицами, а MT2 – в основном с *Gai* субъединицами [99, 100]. Аффинность MT1 рецепторов выше, чем MT2 [98]. В структурах головного мозга, участвующих в регуляции двигательной активности, эмоций, процессов памяти, были обнаружены как MT1, так и MT2 рецепторы. При этом в структурах, контролирующих циркадные ритмы, найдены преимущественно MT1 рецепторы [9]. Кроме того, в головном мозге были обнаружены ядерные орфанные, связанные с ретиновой кислотой рецепторы ROR. Однако до сих пор до конца неясно, является ли ROR ядерным рецептором мелатонина или мелатонин косвенно регулирует транскрипционную активность ROR через промежуточные этапы [101].

По результатам экспериментов Liu с соавт. [102], делеция как MT1, так и MT2 рецепторов увеличивала тревожность у мышей. В другом исследовании у грызунов с нокаутом MT1 рецепторов наблюдали увеличение ИП в тесте ПП, двигательной активности, времени нахождения в центре ОП и в открытых рукавах КПЛ [103]. Есть наблюдения, что блокада MT2 рецепторов, но не MT1, вызывает сокращение ИП в тесте ПП, и эффект не зависит от пола [104]. Анксиолитические эффекты селективного агониста MT2 рецепторов (UCM765) не отличались от эффектов мелатонина

[42]. При нокауте MT2 рецепторов самцы мышей демонстрировали уменьшение двигательной активности, а самки проводили меньше времени в центре манежа [105]. По результатам нашего метаанализа, анксиолитический и антидепрессивный эффекты мелатонина были сильнее выражены у самок крыс, чем у самцов. При делеции MT1 и MT2 рецепторов мыши демонстрировали значительное улучшение когнитивных способностей без повышения тревожности [106]. Однако другие авторы наблюдали ухудшение показателей в тестах на приобретенный опыт у мышей с делецией MT2 рецепторов [107]. Была показана роль $ROR\alpha$, $ROR\beta$ в двигательной и когнитивной функциях человека и грызунов [101].

Влияние мелатонина на локомоторную активность и эмоциональное поведение связано не только с активацией MT рецепторов головного мозга, но также с модуляцией гормонов щитовидной железы, надпочечников, различных медиаторов и нейропептидов. Ранее проведенный метаанализ показал [12], что терапия мелатонином в течение 1–5 недель, а также более высокие дозы гормона были ассоциированы с уменьшением уровня тиреоидных гормонов и кортикостерона у крыс. При более длительной терапии уровни тиреоидных гормонов и кортикостерона могли повышаться. После продолжительного введения мелатонина не было существенных различий между самцами и самками в изменении уровня кортикостерона, но мелатонин в низких дозах (1–2 мг/кг/день) увеличивал уровень тиреоидных гормонов у самок и уменьшал у самцов. К тому же эффект мелатонина зависел от возраста. Так, если у молодых крыс мелатонин уменьшал уровень тиреоидных гормонов, то у старых, наоборот, увеличивал, но уровень кортикостерона эффективнее снижался мелатонином у старых животных. Кроме того, мелатонин изменял циркадные профили тиреоидных гормонов и кортикостерона [12].

Известно, что в условиях стресса уровень мелатонина падает, а уровень циркулирующих катехоламинов и кортикостерона увеличивается, при этом мелатонин снимал поведенческие проявления стресса [64, 108, 109]. Эксперименты в тесте ПП показали, что введение кортикостерона нивелирует антидепрессивные эффекты мелатонина [65]. В работах [53, 84] авторы наблюдали после 4-недельной терапии мелатонином (10 мг/кг/день, внутривнутрибрюшинно) увеличение уровня дофамина в гиппокампе крыс как в обычных условиях, так и при стрессе. При этом уровень норадреналина не изменялся [53]. Менее продолжительная терапия (2 недели) в аналогичной дозе не влияла на уровни дофамина и норадреналина в мозге крыс [47]. После 2–4 недель введения мелатонина исследователи зафиксировали увеличение базового уровня серотонина в мозге крыс [47, 53]. Терапия мелатонином в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг/день (внутрибрюшинно) существенно не изменяла уровень ацетилхолина и моноаминов в центральной нервной системе [110]. В более высоких дозах (30 и 60 мг/кг) однократное внутривенное введение мелатонина вызывало значительное снижение уровня серотонина в полосатом теле и гипоталамусе [111]. Другие эксперименты показали, что в условиях иммобилизационного стресса, но не в обычных условиях, 6-недельная терапия мелатонином (10 мг/кг/день, внутрибрюшинно) увеличивала уровень дофамина и норадреналина во фронтальной коре крыс [64]. Введение мелатонина в паравентрикулярное ядро гипоталамуса ослабляло активность симпатической нервной системы за счет усиления активности ГАМК_A рецепторов, при этом снижались артериальное давление и частота сердечных сокращений [112]. Интересно отметить, что при однократном периферическом введении в очень высокой дозе (60–80 мг/кг) мелатонин не только снижал двигательную активность крыс, но и уменьшал артериальное давление и частоту сердечных сокращений [41, 111]. Мелатонин подавлял синтез катехоламинов в культуре клеток мозгового вещества надпочечников [113]. Внутривенное однократное введение мелатонина в дозе 10 мг/кг снижало уровень циркулирующего адреналина, но не норадреналина [114]. В низких дозах (10 и 100 мкг/кг/день) терапия мелатонином в течение 17 дней увели-

чивала активность тирозингидроксилазы и синтез ацетилхолина в шейном, звездчатом, целиально-брыжеечном, гипогастриальном ганглиях, мозговом веществе надпочечников и сердце [115]. Старые крысы по сравнению с молодыми демонстрировали сходный циркадный профиль тирозингидроксилазы и ацетилхолина, но с существенно меньшими значениями в период акрофазы в темное время суток. Мелатонин нивелировал эти возрастные изменения [115]. По наблюдениям авторов, для увеличения активности тирозингидроксилазы и синтеза ацетилхолина у молодых крыс требовалось введение мелатонина в большей дозе, чем у старых животных.

Известно, что при стрессе изменяется уровень вазопрессина и окситоцина [116, 117]. Было показано, что введение окситоцина увеличивает локомоторную активность, снижает тревожность и депрессивноподобное поведение у грызунов обоих полов [118, 119]. По результатам ряда работ, мелатонин может модулировать как базовый уровень вазопрессина и окситоцина, так и их изменения во время стресса. В исследовании [120] авторы наблюдали после введения мелатонина значительное снижение уровня нейропептидов в гипоталамусе и нейрогипофизе. В одних экспериментах не отмечали влияния мелатонина на секрецию вазопрессина и окситоцина во время стресса [116], в другом исследовании наблюдали после введения мелатонина увеличение уровня окситоцина во фронтальной коре в ответ на стресс [64]. На культуре клеток из нейрогипофиза крыс было показано, что влияние мелатонина на активность вазопрессинергических и окситоцинергических нейронов частично опосредовано цАМФ-зависимым механизмом [121]. Также есть наблюдения, что мелатонин модулирует высвобождение нейрогипофизарных гормонов через афферентные пути, опосредованные ацетилхолином, дофамином и/или простагландином [122]. Установлен половой диморфизм в поведенческих эффектах окситоцина и вазопрессина [119], что в том числе может объяснять половой диморфизм в анксиолитическом и антидепрессивном эффектах мелатонина. Кроме того, в экспериментах наблюдали, что введение мелатонина в дозе 200 мкг/крыса/день в течение 3 недель сильнее уменьшало размеры гипофиза у самок крыс, чем у самцов [123]. Показано, что половые гормоны косвенно модулируют секрецию окситоцина и вазопрессина, при этом эстрогены повышают секрецию окситоцина, а андрогены влияют на секрецию вазопрессина [119].

Роль половых гормонов в поведенческих эффектах мелатонина была подтверждена в экспериментах на самцах и самках крыс с гонадоэктомией. Анксиолитический и антидепрессивный эффекты мелатонина присутствовали у самцов с орхиэктомией, но не у самок с овариоэктомией [124]. По результатам одних работ, мелатонин снижал уровень тестостерона у самцов [125, 126] и эстрадиола у самок [127]. По результатам других работ, терапия мелатонином не изменяла уровень половых гормонов у крыс [128, 129]. Известно, что самки больше подвержены тревожности, чем самцы. Установлено, что тестостерон обладает анксиолитическим и антидепрессивным эффектами, влияя на обмен моноаминов [130]. Наиболее заметно было снижение уровня тестостерона после введения мелатонина у самцов крыс моложе 2 месяцев [126, 131], чем у взрослых и старых животных [129, 132]. Однако в ряде работ мелатонин не вызывал анксиолитического и антидепрессивного эффекта даже у возрастных самцов [48, 56, 65], но у очень старых животных эти эффекты мелатонина присутствовали [49, 66]. У самок любого возраста мелатонин снижал признаки тревоги и депрессии [61, 65, 71, 79].

Кроме того, мелатонин метаболизируется в печени, которая демонстрирует сильный половой диморфизм в катаболизме различных веществ. В исследованиях на гепатоцитах самцов и самок мышей были показаны половые различия в сигнальных путях, связанных с деградацией мелатонина [133]. У самцов, но не у самок крыс наблюдали циркадную ритмичность в активности ферментов, модулируемых цитохромом P450 и участвующих в том числе в метаболизме мелатонина [134].

Также изменения в поведении крыс после приема мелатонина могут возникать из-за улучшения общего состояния организма. Например, увеличение двигательной активности после терапии у старых крыс может быть связано в том числе с улучшением состояния опорно-двигательного аппарата [135]. Однако по результатам наших экспериментов даже однократное введение мелатонина в дозе 1 мг/кг увеличивало локомоторную активность старых крыс, но эффект исчезал с увеличением дозы до 10 мг/кг [43]. Следует отметить, что в данном метаанализе мы исследовали влияние мелатонина на крыс в стандартных условиях, но не при различных вредных воздействиях (модели нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний, воздействие токсичных веществ и др.), при которых эффекты мелатонина могли быть сильнее выражены, в том числе за счет антиоксидантных, противовоспалительных и иммуностимулирующих свойств гормона.

По результатам отдельных исследований [136–141], у людей прием мелатонина ослаблял симптомы депрессии и тревоги, однако данные о выраженности эффектов противоречивы. Также мелатонин не снижал функцию памяти у людей [5]. По наблюдениям [142], пол и возраст человека не влияли на эффекты агониста МТ рецепторов. Зависимость эффекта мелатонина на поведение от дозы может различаться у человека и крыс. Известно, что крысы, в отличие от людей, являются ночными животными, у которых акрофаза мелатонина совпадает с максимальной локомоторной активностью [28, 29], которую введение мелатонина в малых дозах еще больше увеличивает [143, 144]. У человека мелатонин, наоборот, стимулирует засыпание. Кроме того, в большинстве экспериментальных работ авторы вводили препарат животным внутривенно, а люди обычно принимают мелатонин перорально или сублингвально. Ранее нами было показано, что способ введения мелатонина может оказать влияние на его эффекты [145, 146].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам нашего метаанализа, мелатонин обладает анксиолитическим и антидепрессивным эффектом, который сильнее выражен у самок, чем у самцов. Предположительно, половой диморфизм в эффектах мелатонина может быть реализован через модуляцию уровня половых гормонов. Кроме того, однократное введение в небольших дозах и длительное введение мелатонина способствуют увеличению двигательной активности крыс. Также мелатонин несколько удлиняет время выполнения задач на пространственную память.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Концепция (Н. В. К. и М. Г. П.), подбор литературы и проведение метаанализа (Н. В. К. и М. Г. П.), написание текста (Н. В. К., В. А. Ц. и М. М. Г.), иллюстрации (Н. В. К.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств Государственного задания № 056-00017-23-00.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang YQ, Jiang YJ, Zou MS, Liu J, Zhao HQ, Wang YH (2022) Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: Focus on pathophysiology and treatment. *Behav Brain Res* 420: 113724.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113724>
2. Pérez-Lloret S, Cardinali DP (2021) Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotective Agent in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol* 12: 650597.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650597>
3. Paribello P, Manchia M, Bosia M, Pinna F, Carpiello B, Comai S (2022) Melatonin and aggressive behavior: A systematic review of the literature on preclinical and clinical evidence. *J Pineal Res* 72(4): e12794.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12794>
4. Zakaria R, Ahmad AH, Othman Z (2016) The Potential Role of Melatonin on Memory Function: Lessons from Rodent Studies. *Folia Biol (Praha)* 62(5): 181–187.
<https://fb.cuni.cz/file/5818/fb2016a0022.pdf>
5. Sumsuzzman DM, Choi J, Jin Y, Hong Y (2021) Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 127: 459–473.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.034>
6. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P (2013) Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci* 14(5): 9037–9050.
<https://doi.org/10.3390/ijms14059037>
7. Muñoz-Jurado A, Escribano BM, Caballero-Villarraso J, Galván A, Agüera E, Santamaría A, Túniz I (2022) Melatonin and multiple sclerosis: Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action. *Inflammopharmacology* 30(5): 1569–1596.
<https://doi.org/10.1007/s10787-022-01011-0>
8. Sadanandan N, Cozene B, Cho J, Park YJ, Saft M, Gonzales-Portillo B, Borlongan CV (2020) Melatonin-A Potent Therapeutic for Stroke and Stroke-Related Dementia. *Antioxidants (Basel)* 9(8): 672.
<https://doi.org/10.3390/antiox9080672>
9. Ng KY, Leong MK, Liang H, Paxinos G (2017) Melatonin receptors: Distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct Funct* 222(7): 2921–2939.
<https://doi.org/10.1007/s00429-017-1439-6>
10. Richter HG, Torres-Farfan C, Garcia-Sesnich J, Abarzua-Catalan L, Henriquez MG, Alvarez-Felmer M, Gaete F, Rehren GE, Seron-Ferre M (2008) Rhythmic expression of functional MT1 melatonin receptors in the rat adrenal gland. *Endocrinology* 149(3): 995–1003.
<https://doi.org/10.1210/en.2007-1009>
11. Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-García P, Vergara M, Forcelledo ML, Valladares LE, Torre-alba F, Valenzuela GJ, Serón-Ferré M (2003) mt1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: Inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 88(1): 450–458.
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021048>
12. Кузьменко НВ, Цырлин ВА, Плисс МГ (2024) Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на уровень тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов у крыс, содержащихся в стандартных условиях. *Пробл эндокринологии* 70(5): 91–105. [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG (2024) Meta-analysis of experimental studies of the effect of melatonin monotherapy on the levels of thyroid hormones and glucocorticoids in rats kept under standard condition. *Probl Endocrinol* 70(5): 91–105. (In Russ)].
<https://doi.org/10.14341/probl13396>
13. Cardinali DP, Cutrera R, Castrillón P, Esquifino AI (1996) Diurnal rhythms in ornithine decarboxylase activity and norepinephrine and acetylcholine synthesis and acetylcholine synthesis of rat submaxillary lymph nodes: Effect of pinealectomy, superior cervical ganglionectomy and melatonin replacement. *Neuroimmunomodulation* 3(2-3): 102–111.
<https://doi.org/10.1159/000097234>
14. Kachi T, Quay WB, Banerji TK, Imagawa T (1990) Effects of pinealectomy on the mitotic activity of adenomedullary chromaffin cells in relation to time of day. *J Pineal Res* 8(1): 21–34.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1990.tb00803.x>
15. Ivanisević-Milovanović OK, Demajo M, Karakasević A, Pantić V (1995) The effect of constant light on the concentration of catecholamines of the hypothalamus and adrenal glands, circulatory adrenocorticotropin hormone and progesterone. *J Endocrinol Invest* 18(5): 378–383.
<https://doi.org/10.1007/BF03347842>

16. *Cunnane SC, Manku MS, Oka M, Horrobin DF* (1980) Enhanced vascular reactivity to various vasoconstrictor agents following pinealectomy in the rat: role of melatonin. *Can J Physiol Pharmacol* 58(3): 287–293.
<https://doi.org/10.1139/y80-049>
17. *Kurcer Z, Sahna E, Olmez E* (2006) Vascular reactivity to various vasoconstrictor agents and endothelium-dependent relaxations of rat thoracic aorta in the long-term period of pinealectomy. *J Pharmacol Sci* 101(4): 329–334.
<https://doi.org/10.1254/jphs.fp0060380>
18. *Sugden D, Morris RD* (1979) Changes in regional brain levels of tryptophan, 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid, dopamine and noradrenaline after pinealectomy in the rat. *J Neurochem* 32(5): 1593–1595.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb11105.x>
19. *Appenrodt E, Kröning G, Schwarzberg H* (1999) Increased plasma ACTH in rats exposed to the elevated plus-maze is independent of the pineal gland. *Psychoneuroendocrinology* 24(8): 833–838.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(99\)00040-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(99)00040-2)
20. *Tchekalarova J, Atanasova M, Ivanova N, Boyadjiev N, Mitreva R, Georgieva K* (2020) Endurance training exerts time-dependent modulation on depressive responses and circadian rhythms of corticosterone and BDNF in the rats with pinealectomy. *Brain Res Bull* 162: 40–48.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.05.012>
21. *Nenchovska Z, Atanasova M, Ivanova N, Mitreva R, Tchekalarova J* (2022) Emotional Disturbance in Two Models of Melatonin Deficiency: A Comparative Study. *Proc Bulgar Acad Sci* 75(1): 143–149.
<https://doi.org/10.7546/CRABS.2022.01.17>
22. *Kaya A, Karakaş A, Coşkun H* (2011) The effects of the time of the day and the pinealectomy on anxiety-like behaviour in male Wistar rats. *Biol Rhythm Res* 42(5): 367–383.
<https://doi.org/10.1080/09291016.2010.525380>
23. *Tchekalarova J, Nenchovska Z, Kortenska L, Uzunova V, Georgieva I, Tzoneva R* (2022) Impact of Melatonin Deficit on Emotional Status and Oxidative Stress-Induced Changes in Sphingomyelin and Cholesterol Level in Young Adult, Mature, and Aged Rats. *Int J Mol Sci* 23(5): 2809.
<https://doi.org/10.3390/ijms23052809>
24. *Karakaş A, Coşkun H, Kaya A, Küçük A, Gündüz B* (2011) The effects of the intraamygdalar melatonin injections on the anxiety like behavior and the spatial memory performance in male Wistar rats. *Behav Brain Res* 222(1): 141–150.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.029>
25. *Tapia-Orsorio A, Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Escobar C* (2013) Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat. *Behav Brain Res* 252: 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.028>
26. *Sarena P, Sharma A, Urmera MT, Tambuwala MM, Aljabali AAA, Chellappan DK, Dua K, Taliyan R, Goyal R* (2022) Chronic Light-Distorted Glutamate-Cortisol Signaling, Behavioral and Histological Markers, and Induced Oxidative Stress and Dementia: An Amelioration by Melatonin. *ACS Chem Neurosci* 13(11): 1604–1614.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00531>
27. *Виноградова ИА* (2006) Сравнительное изучение влияния различных световых режимов на психоэмоциональные проявления и двигательную активность у крыс. *Вестн Новосибирск гос универ Серия: биол клин мед* 4(2): 69–77. [*Vinogradova IA* (2006) Comparative study of the influence of different light regimes on psychoemotional manifestations and movement activity of rats. *Vestn Novosibirsk Gos Univer Series: biol clin med* 4(2): 69–77. (In Russ)].
28. *Zaretsky DV, Zaretskaia MV, DiMicco JA* (2016) Characterization of the relationship between spontaneous locomotor activity and cardiovascular parameters in conscious freely moving rats. *Physiol Behav* 154: 60–67.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.11.014>
29. *Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Nowak M, Swietochowska E, Marek B, Gorski J, Kajdaniuk D, Wolkowska K* (2003) The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocr Regul* 37(4): 211–224.
30. *Konakchieva R, Mitev Y, Almeida OF, Patchev VK* (1998) Chronic melatonin treatment counteracts glucocorticoid-induced dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology* 67(3): 171–180.
<https://doi.org/10.1159/000054312>
31. *Hermes B, Hiemke C, Reuss S* (1994) Day- and nighttime content of monoamines and their metabolites in the pineal gland of rat and hamster. *Neurosci Lett* 179(1–2): 119–122.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90949-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90949-0)

32. Himanshu, Dharmila, Sarkar D, Nutan (2020) A Review of Behavioral Tests to Evaluate Different Types of Anxiety and Anti-anxiety Effects. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 18(3): 341–351. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.3.341>
33. Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF (2013) Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Behav* 118: 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012>
34. Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT (2022) Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. *Exp Anim* 71(3): 264–280. <https://doi.org/10.1538/expanim.21-0120>
35. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR (2009) *Introduction to Meta-analysis*. Wiley: Chichester.
36. Wilhelm EA, Jesse CR, Bortolatto CF, Nogueira CW (2013) Correlations between behavioural and oxidative parameters in a rat quinolinic acid model of Huntington's disease: protective effect of melatonin. *Eur J Pharmacol* 701(1–3): 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.007>
37. Бейер ЭВ, Хажбиев АА, Арушанян ЭБ (2013) Влияние мелатонина на поведенческую активность некоторых ноотропных средств. *Экспер клин фармакол* 76(10): 3–5. [Beier EV, Khazhibiev AA, Arushanian EB (2013) The optimizing influence of melatonin on the behavioral activity of cognitive enhancers. *Eksp Klin Farmakol* 76(10): 3–5. (In Russ)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-10-3-5>
38. Golombek DA, Martini M, Cardinali DP (1993) Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *Eur J Pharmacol* 237(2–3): 231–236. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90273-k](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90273-k)
39. Gönenç S, Uysal N, Açıkgöz O, Kayatekin BM, Sönmez A, Kiray M, Aksu I, Güleçer B, Topçu A, Semin I (2005) Effects of melatonin on oxidative stress and spatial memory impairment induced by acute ethanol treatment in rats. *Physiol Res* 54(3): 341–348.
40. Hirai K, Kita M, Ohta H, Nishikawa H, Fujiwara Y, Ohkawa S, Miyamoto M (2005) Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats. *J Biol Rhythms* 20(1): 27–37. <https://doi.org/10.1177/0748730404269890>
41. Loiseau F, Le Bihan C, Hamon M, Thiébot MH (2006) Effects of melatonin and agomelatine in anxiety-related procedures in rats: interaction with diazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 16(6): 417–428. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.11.007>
42. Ochoa-Sanchez R, Rainer Q, Comai S, Spadoni G, Bedini A, Rivara S, Fraschini F, Mor M, Tarzia G, Gobbi G (2012) Anxiolytic effects of the melatonin MT(2) receptor partial agonist UCM765: Comparison with melatonin and diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39(2): 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.003>
43. Плюсс МГ, Кузьменко НВ, Рубанова НС, Цырлин ВА (2019) Дозозависимое действие мелатонина на функционирование сердечно-сосудистой системы и на поведение нормотензивных крыс разного возраста. *Успехи геронтол* 32(1): 76–84. [Pliss MG, Kuzmenko NV, Rubanova NS, Tsyrlin VA (2019) Dose-dependent effects of melatonin on the functioning of the cardiovascular system and on the behavior of normotensive rats of different ages. *Adv Gerontol* 32(1–2): 76–84. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/S2079057019030111>
44. Salami M, Talaei SA, Davari S, Hamidi G (2012) Interaction of visual experience and melatonin in the spatial task learning. *Biol Rhythm Res* 43(4): 385–396. <https://doi.org/10.1080/09291016.2011.593849>
45. Yang Z, Li C, Huang F (2013) Melatonin impaired acquisition but not expression of contextual fear in rats. *Neurosci Lett* 552: 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.025>
46. Abilio VC, Vera JA Jr, Ferreira LS, Duarte CR, Martins CR, Torres-Leite D, Ribeiro Rde A, Frussa-Filho R (2003) Effects of melatonin on behavioral dopaminergic supersensitivity. *Life Sci* 72(26): 3003–3015. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00231-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00231-5)
47. Ahmed MA, Ahmed HI, El-Morsy EM (2013) Melatonin protects against diazinon-induced neurobehavioral changes in rats. *Neurochem Res* 38(10): 2227–2236. <https://doi.org/10.1007/s11064-013-1134-9>
48. Alghamdi BS (2022) The Effect of Melatonin and Exercise on Social Isolation-Related Behavioral Changes in Aged Rats. *Front Aging Neurosci* 14: 828965. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.828965>

49. Allagui MS, Feriani A, Saoudi M, Badraoui R, Bouoni Z, Nciri R, Murat JC, Elfeki A (2014) Effects of melatonin on aluminium-induced neurobehavioral and neurochemical changes in aging rats. *Food Chem Toxicol* 70: 84–93.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.043>
50. Арушанян ЭБ, Наумов СС (2010) Сравнительная оценка психотропной и хронотропной активности препаратов растительных адаптогенов и мелаксена. *Экспер клин фармакол* 1: 7–9. [Arushanian EB, Naumov SS (2010) Comparative experimental study of the psychotropic and chronotropic activity of adaptogenic phytopreparations and melaxen. *Eksp Klin Farmakol* 73(1): 7–9. (In Russ)].
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-1-7-9>
51. Арушанян ЭБ, Попов АВ (2013) В низкой дозе мелатонин усиливает психотропную и хронотропную активность тофизопама у крыс. *Экспер клин фармакол* 76(4): 15–17. [Arushanian EB, Popov AV (2013) Pineal hormone melatonin in low doses potentiates psychotropic and chronotropic activity of tofisopam in rats. *Eksp Klin Farmakol* 76(4): 15–17. (In Russ)].
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-4-15-17>
52. Aygun H, Savas Gul S (2018) Effects of melatonin and agomelatine on doxorubicin induced anxiety and depression-like behaviors in rats. *Med Sci and Discov* 5(7): 253–259.
<https://doi.org/10.17546/msd.433289>
53. Bassani TB, Gradowski RW, Zaminelli T, Barbiero JK, Santiago RM, Boschen SL, da Cunha C, Lima MM, Andreatini R, Vital MA (2014) Neuroprotective and antidepressant-like effects of melatonin in a rotenone-induced Parkinson's disease model in rats. *Brain Res* 1593: 95–105.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.068>
54. Bavithra S, Selvakumar K, Sundareswaran L, Arunakaran J (2017) Neuroprotective Effect of Melatonin Against PCBs Induced Behavioural, Molecular and Histological Changes in Cerebral Cortex of Adult Male Wistar Rats. *Neurochem Res* 42(2): 428–438.
<https://doi.org/10.1007/s11064-016-2087-6>
55. Baydas G, Ozer M, Yasar A, Tuzcu M, Koz ST (2005) Melatonin improves learning and memory performances impaired by hyperhomocysteinemia in rats. *Brain Res* 1046(1-2): 187–194.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.011>
56. Brotto LA, Barr AM, Gorzalka BB (2000) Sex differences in forced-swim and open-field test behaviours after chronic administration of melatonin. *Eur J Pharmacol* 402(1-2): 87–93.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00491-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00491-x)
57. Cao XJ, Wang M, Chen WH, Zhu DM, She JQ, Ruan DY (2009) Effects of chronic administration of melatonin on spatial learning ability and long-term potentiation in lead-exposed and control rats. *Biomed Environ Sci* 22(1): 70–75.
[https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60025-8](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60025-8)
58. Chen LY, Renn TY, Liao WC, Mai FD, Ho YJ, Hsiao G, Lee AW, Chang HM (2017) Melatonin successfully rescues hippocampal bioenergetics and improves cognitive function following drug intoxication by promoting Nrf2-ARE signaling activity. *J Pineal Res* 63(2).
<https://doi.org/10.1111/jpi.12417>
59. Durappanavar PN, Nadoor P, Waghe P, Pavithra BH, Jayaramu GM (2019) Melatonin Ameliorates Neuropharmacological and Neurobiochemical Alterations Induced by Subchronic Exposure to Arsenic in Wistar Rats. *Biol Trace Elem Res* 190(1): 124–139.
<https://doi.org/10.1007/s12011-018-1537-1>
60. Dwivedi S, Nagarajan R, Hanif K, Siddiqui HH, Nath C, Shukla R (2013) Standardized Extract of *Bacopa monniera* Attenuates Okadaic Acid Induced Memory Dysfunction in Rats: Effect on Nrf2 Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 294501.
<https://doi.org/10.1155/2013/294501>
61. El Mrabet FZ, Ouaaki S, Mesfioui A, El Hessni A, Ouichou A (2012) Pinelectomy and exogenous melatonin regulate anxiety-like and depressive-like behaviors in male and female Wistar rats. *Neurosci Med* 3 (4): 394–403.
<http://dx.doi.org/10.4236/nm.2012.34049>
62. Ergenc M, Ozacmak HS, Turan I, Ozacmak VH (2022) Melatonin reverses depressive and anxiety like-behaviours induced by diabetes: Involvement of oxidative stress, age, rage and S100B levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. *Arch Physiol Biochem* 128(2): 402–410.
<https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1684954>
63. Gáll Z, Boros B, Kelemen K, Urkon M, Zolcsek I, Márton K, Kolcsar M (2024) Melatonin improves cognitive dysfunction and decreases gliosis in the streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 15: 1447757.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1447757>
64. Goma AM, Galal HM, Abou-Elgait AT (2017) Neuroprotective effects of melatonin administration against chronic immobilization stress in rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 9(2): 16–27.

65. Hill MN, Brotto LA, Lee TT, Gorzalka BB (2003) Corticosterone attenuates the antidepressant-like effects elicited by melatonin in the forced swim test in both male and female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(6): 905–911.
[https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00149-0](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00149-0)
66. Idowu AJ, Olatunji-Bello I (2015) The therapeutic potential of melatonin on neuronal function during normal ageing in male rats. *J Afr Ass Physiol Sci* 3(1): 36–40.
67. Kamsrijai U, Wongchitrat P, Nopparat C, Satayavivad J, Govitrapong P (2020) Melatonin attenuates streptozotocin-induced Alzheimer-like features in hyperglycemic rats. *Neurochem Int* 132: 104601.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104601>
68. Karakas A, Coskun H, Kaya A (2011) The effects of pinealectomy, melatonin injections and implants on the spatial memory performance of male Wistar rats. *Biol Rhythm Res* 42(6): 457–472.
<https://doi.org/10.1080/09291016.2010.537443>
69. Krsková L, Vrabcová M, Zeman M (2007) Effect of melatonin on exploration and anxiety in normotensive and hypertensive rats with high activity of renin-angiotensin system. *Neuroendocrinol Lett* 28(3): 295–301.
70. Kwon KJ, Lee EJ, Kim MK, Jeon SJ, Choi YY, Shin CY, Han SH (2015) The potential role of melatonin on sleep deprivation-induced cognitive impairments: implication of FMRP on cognitive function. *Neuroscience* 301: 403–414.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.079>
71. Lamtai M, Azirar S, Zghari O, Ouakki S, El Hessni A, Mesfioui A, Ouichou A (2021) Melatonin Ameliorates Cadmium-Induced Affective and Cognitive Impairments and Hippocampal Oxidative Stress in Rat. *Biol Trace Elem Res* 199(4): 1445–1455.
<https://doi.org/10.1007/s12011-020-02247-z>
72. Liu XJ, Yuan L, Yang D, Han WN, Li QS, Yang W, Liu QS, Qi JS (2013) Melatonin protects against amyloid- β -induced impairments of hippocampal LTP and spatial learning in rats. *Synapse* 67(9): 626–636.
<https://doi.org/10.1002/syn.21677>
73. Liu Y, Ni C, Tang Y, Tian X, Zhou Y, Qian M, Li Z, Chui D, Guo X (2013) Melatonin attenuates isoflurane-induced acute memory impairments in aged rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 113(4): 215–220.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.12079>
74. Mokhtari T, Yue LP, Hu L (2023) Exogenous melatonin alleviates neuropathic pain-induced affective disorders by suppressing NF- κ B / NLRP3 pathway and apoptosis. *Sci Rep* 13(1): 2111.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-28418-1>
75. Najafi N, Barangi S, Moosavi Z, Aghaee-Bakhtiari SH, Mehri S, Karimi G (2024) Melatonin Attenuates Arsenic-Induced Neurotoxicity in Rats Through the Regulation of miR-34a/miR-144 in Sirt1/Nrf2 Pathway. *Biol Trace Elem Res* 202(7): 3163–3179.
<https://doi.org/10.1007/s12011-023-03897-5>
76. Nedzvetsky VS, Nerush PA, Kirichenko SV (2003) Effects of Melatonin on Behavioral Reactions and on the Expression of NCAM in Rats. *Neurophysiology* 35(2): 102–107.
<https://doi.org/10.1023/A:1026012724578>
77. Norman TR, Cranston I, Irons JA, Gabriel C, Dekeyne A, Millan MJ, Mocaër E (2012) Agomelatine suppresses locomotor hyperactivity in olfactory bulbectomised rats: a comparison to melatonin and to the 5-HT(2c) antagonist, S32006. *Eur J Pharmacol* 674(1): 27–32.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.010>
78. Omeiza NA, Abdulrahim HA, Alagbonsi AI, Ezurike PU, Soluoku TK, Isiabor H, Alli-Oluwafuyi AA (2021) Melatonin salvages lead-induced neuro-cognitive shutdown, anxiety, and depressive-like symptoms via oxido-inflammatory and cholinergic mechanisms. *Brain Behav* 11(8): e2227.
<https://doi.org/10.1002/brb3.2227>
79. Ouakki S, Mrabet F, Lagbouri I, Hessni A, Mesfioui A, Pévet P, Challet E, Ouichou A (2013) Melatonin and Diazepam Affect Anxiety-Like and Depression-Like Behavior in Wistar Rats: Possible Interaction with Central GABA Neurotransmission. *J Behav Brain Sci* 3(7): 522–533.
<https://doi.org/10.4236/jbbs.2013.37055>
80. Promyo K, Iqbal F, Chaidee N, Chetsawang B (2020) Aluminum chloride-induced amyloid β accumulation and endoplasmic reticulum stress in rat brain are averted by melatonin. *Food Chem Toxicol* 146: 111829.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111829>
81. Rezaqoui A, Boumlah S, El Hessni A, El Brouzi MY, El Hamzaoui A, Ibouzine-Dine L, Benkirane S, Adnani M, Mesfioui A (2024) Evaluating the Protective Effects of Melatonin Against Chronic Iron Administration in Male Wistar Rats: A Comparative Analysis of Affective, Cognitive, and Oxidative Stress with EDTA Chelator. *Biol Trace Elem Res* 202(10): 4531–4546.
<https://doi.org/10.1007/s12011-023-04006-2>

82. Rudnitskaya EA, Maksimova KY, Muraleva NA, Logvinov SV, Yanshole LV, Kolosova NG, Stefanova NA (2015) Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Biogerontology* 16(3): 303–316.
<https://doi.org/10.1007/s10522-014-9547-7>
83. Souza LC, Wilhelm EA, Bortolatto CF, Nogueira CW, Boeira SP, Jesse CR (2014) The protective effect of melatonin against brain oxidative stress and hyperlocomotion in a rat model of mania induced by ouabain. *Behav Brain Res* 271: 316–324.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.06.030>
84. Spasojevic N, Stefanovic B, Jovanovic P, Dronjak S (2016) Anxiety and Hyperlocomotion Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress Can Be Moderated with Melatonin Treatment. *Folia Biol (Praha)* 62(6): 250–257.
85. Tasset I, Medina FJ, Peña J, Jimena I, Del Carmen Muñoz M, Salcedo M, Ruiz C, Feijóo M, Montilla P, Túnez I (2010) Olfactory bulbectomy induced oxidative and cell damage in rat: Protective effect of melatonin. *Physiol Res* 59(1): 105–112.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.931684>
86. Tasset I, Agüera E, Olmo-Camacho R, Escribano B, Sánchez-López F, Delgado MJ, Cruz AH, Gascón F, Luque E, Peña J, Jimena IM, Túnez I (2011) Melatonin improves 3-nitropropionic acid induced behavioral alterations and neurotrophic factors levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35(8): 1944–1949.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.005>
87. Tzoneva R, Georgieva I, Ivanova N, Uzunova V, Nenchevska Z, Apostolova S, Stoyanova T, Tchekalarova J (2021) The Role of Melatonin on Behavioral Changes and Concomitant Oxidative Stress in icvAβ1-42 Rat Model with Pinealectomy. *Int J Mol Sci* 22(23): 12763.
<https://doi.org/10.3390/ijms222312763>
88. Uzbay T, Parlakpinar H, Akdag E, Celik T, Yazarbas G, Ulusoy G, Acet A, Kose A, Kayir H (2013) Chronic melatonin treatment reverses disruption of prepulse inhibition in pinealectomized and pinealectomized-plus-ovariectomized rats. *Behav Brain Res* 239: 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.008>
89. Wang X, Wang ZH, Wu YY, Tang H, Tan L, Wang X, Gao XY, Xiong YS, Liu D, Wang JZ, Zhu LQ (2013) Melatonin attenuates scopolamine-induced memory/synaptic disorder by rescuing EPACs/miR-124/Egr1 pathway. *Mol Neurobiol* 47(1): 373–381.
<https://doi.org/10.1007/s12035-012-8355-9>
90. Xu Y, Wang S, Jiang L, Wang H, Yang Y, Li M, Wang X, Zhao X, Xie K (2016) Identify Melatonin as a Novel Therapeutic Reagent in the Treatment of 1-Bromopropane(1-BP) Intoxication. *Medicine (Baltimore)* 95(3): e2203.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002203>
91. Xuyan Z, Ping YJ, Zhongjing W, Sheng D, Li L, Fan Y (2017) Melatonin reverses type 2 diabetes-induced cognitive deficits via attenuation of oxidative/nitrosative stress and NF-κβ-mediated neuroinflammation in rat hippocampus. *Trop J Pharm Res* 16(12): 2865–2875.
<https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i12.10>
92. Yildirim FB, Ozsoy O, Tanriover G, Kaya Y, Ogut E, Gemici B, Dilmac S, Ozkan A, Agar A, Aslan M (2014) Mechanism of the beneficial effect of melatonin in experimental Parkinson's disease. *Neurochem Int* 79: 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.09.005>
93. Gaffori O, van Ree JM (1985) Beta-endorphin-(10-16) antagonizes behavioral responses elicited by melatonin following injection into the nucleus accumbens of rats. *Life Sci* 37(4): 357–364.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(85\)90506-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(85)90506-5)
94. Gaffori O, Van Ree JM (1985) Serotonin and antidepressant drugs antagonize melatonin-induced behavioural changes after injection into the nucleus accumbens of rats. *Neuropharmacology* 24(3): 237–244.
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(85\)90080-2](https://doi.org/10.1016/0028-3908(85)90080-2)
95. Sharif R, Aghsami M, Gharghabi M, Sanati M, Khorshidahmad T, Vakilzadeh G, Mehdizadeh H, Gholizadeh S, Taghizadeh G, Sharifzadeh M (2017) Melatonin reverses H-89 induced spatial memory deficit: Involvement of oxidative stress and mitochondrial function. *Behav Brain Res* 316: 115–124.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.040>
96. Mirunalini S, Subramanian P (2005) Temporal oscillations of thyroid hormones in long term melatonin treated rats. *Pharmazie* 60(1): 52–56. <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2005/00000060/00000001/art00010?crawler=true>
97. Lang U, Aubert ML, Conne BS, Bradtke JC, Sizonenko PC (1983) Influence of exogenous melatonin on melatonin secretion and the neuroendocrine reproductive axis of intact male rats during sexual maturation. *Endocrinology* 112(5): 1578–1584.
<https://doi.org/10.1210/endo-112-5-1578>

98. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, Kobylinska A, Jonge L, Tadio K, Sharifi-Rad J, Posmyk MM, Martorell M, Martins N, Iriti M (2019) Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells* 8(7): 681.
<https://doi.org/10.3390/cells8070681>
99. Pechanova O, Paulis L, Simko F (2014) Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci* 15(10): 17920–17937.
<https://doi.org/10.3390/ijms151017920>
100. Jockers R, Maurice P, Boutin JA, Delagrang P (2008) Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br J Pharmacol* 154(6): 1182–1195.
<https://doi.org/10.1038/bjp.2008.184>
101. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F (2021) ROR: Nuclear Receptor for Melatonin or Not? *Molecules* 26(9): 2693.
<https://doi.org/10.3390/molecules26092693>
102. Liu J, Clough SJ, Dubocovich ML (2017) Role of the MT1 and MT2 melatonin receptors in mediating depressive- and anxiety-like behaviors in C3H/HeN mice. *Genes Brain Behav* 16(5): 546–553.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12369>
103. Comai S, Ochoa-Sanchez R, Dominguez-Lopez S, Bambico FR, Gobbi G (2015) Melancholic-Like behaviors and circadian neurobiological abnormalities in melatonin MT1 receptor knockout mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 18(3): pyu075.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu075>
104. Sumaya IC, Masana MI, Dubocovich ML (2005) The antidepressant-like effect of the melatonin receptor ligand luzindole in mice during forced swimming requires expression of MT2 but not MT1 melatonin receptors. *J Pineal Res* 39(2): 170–177.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00233.x>
105. Thomson DM, Mitchell EJ, Openshaw RL, Pratt JA, Morris BJ (2021) Mice lacking melatonin MT2 receptors exhibit attentional deficits, anxiety and enhanced social interaction. *J Psychopharmacol* 35(10): 1265–1276.
<https://doi.org/10.1177/02698811211032439>
106. O'Neal-Moffitt G, Pilli J, Kumar SS, Olcese J (2014) Genetic deletion of MT₁/MT₂ melatonin receptors enhances murine cognitive and motor performance. *Neuroscience* 277: 506–521.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.018>
107. Larson J, Jessen RE, Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Manev H (2006) Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neuroscience* 393(1): 23–26.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.09.040>
108. Paredes SD, Sánchez S, Rial RV, Rodríguez AB, Barriga C (2005) Changes in behaviour and in the circadian rhythms of melatonin and corticosterone in rats subjected to a forced-swimming test. *J Appl Biomed* 3(1): 47–56.
<https://doi.org/10.32725/jab.2005.005>
109. Goldstein DS, Kopin IJ (2008) Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: A meta-analysis. *Endocr Regul* 42(4): 111–119.
110. Tancheva L, Lazarova M, Saso L, Kalfin R, Stefanova M, Uzunova D, Atanasov AG (2021) Beneficial Effect of Melatonin on Motor and Memory Disturbances in 6-OHDA-Lesioned Rats. *J Mol Neurosci* 71(4): 702–712.
<https://doi.org/10.1007/s12031-020-01760-z>
111. Chuang JI, Chen SS, Lin MT (1993) Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology* 47(2): 91–97.
<https://doi.org/10.1159/000139083>
112. Yu Q, Guo Q, Jin S, Gao C, Zheng P, Li DP, Wu Y (2023) Melatonin suppresses sympathetic vasomotor tone through enhancing GABAA receptor activity in the hypothalamus. *Front Physiol* 14: 1166246.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1166246>
113. Komatsubara M, Hara T, Hosoya T, Toma K, Tsukamoto-Yamauchi N, Iwata N, Inagaki K, Wada J, Otsuka F (2017) Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 165(Pt B): 182–189.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.06.002>
114. K-Lafamme A, Wu L, Foucart S, de Champlain J (1998) Impaired basal sympathetic tone and alpha1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 11(2): 219–229.
[https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00401-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00401-9)

115. *Brusco LI, García-Bonacho M, Esquifino AI, Cardinali DP* (1998) Diurnal rhythms in norepinephrine and acetylcholine synthesis of sympathetic ganglia, heart and adrenals of aging rats: effect of melatonin. *J Auton Nerv Syst* 74(1): 49–61.
[https://doi.org/10.1016/s0165-1838\(98\)00134-9](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00134-9)
116. *Yagi K, Onaka T* (1999) Does the pineal gland play a role in neuroendocrine fear responses? *Neuroreport* 10(4): 771–774.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199903170-00020>
117. *Papathanassoglou ED, Giannakopoulou M, Mpouzika M, Bozas E, Karabinis A* (2010) Potential effects of stress in critical illness through the role of stress neuropeptides. *Nurs Crit Care* 15(4): 204–216.
<https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2010.00363.x>
118. *Balmus IM, Lefter R, Ciobica A, Antioch I, Ababei D, Dobrin R* (2018) Preliminary Data on Some Behavioral Changes Induced by Short-Term Intraperitoneal Oxytocin Administration in Aged Rats. *Psychiatr Danub* 30(1): 91–98.
<https://doi.org/10.24869/psyd.2018.91>
119. *Lu Q, Lai J, Du Y, Huang T, Prukpitikul P, Xu Y, Hu S* (2019) Sexual dimorphism of oxytocin and vasopressin in social cognition and behavior. *Psychol Res Behav Manag* 12: 337–349.
<https://doi.org/10.2147/PRBM.S192951>
120. *Juszczak M, Guzek JW* (1988) Hypothalamic and neurohypophysial vasopressin and oxytocin in melatonin-treated pinealectomized male rats. *J Pineal Res* 5(6): 545–552.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1988.tb00797.x>
121. *Juszczak M, Krzyminska A, Bojanowska E, Roszczyk M* (2018) The role of the cAMP/PKA signaling pathway in the inhibitory influence of melatonin on oxytocin and vasopressin secretion from the rat hypothalamo-neurohypophysial system. *Endokrynol Pol* 69(5): 560–566.
<https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0051>
122. *Yasin SA, Forsling ML* (1998) Mechanisms of melatonin inhibition of neurohypophysial hormone release from the rat hypothalamus in vitro. *Brain Res Bull* 45(1): 53–59.
[https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00289-x](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00289-x)
123. *Motta M, Fraschini F, Martini L* (1967) Endocrine effects of pineal gland and of melatonin. *Proc Soc Exp Biol Med* 126(2): 431–435.
<https://doi.org/10.3181/00379727-126-32468>
124. *El Mrabet Fatima Z, Lagbouri I, Mesfioui A, El Hessni A, Ouichou A* (2012) The Influence of gonadectomy on anxiolytic and antidepressant effects of melatonin in male and female Wistar rats: A possible implication of sex hormones. *Neurosci Med* 3(2): 162–173.
<https://doi.org/10.4236/nm.2012.32021>
125. *Bernasconi PA, Cardoso NP, Reynoso R, Scacchi P, Cardinali DP* (2013) Melatonin and diet-induced metabolic syndrome in rats: Impact on the hypophysial-testicular axis. *Horm Mol Biol Clin Investig* 16(2): 101–112.
<https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0005>
126. *Gallegos-Reyes MA, Antaño-Martínez AR, Alcaraz-Contreras Y, Alegría-Torres JA, Robles J, Yáñez-Barrientos E, Martínez-Alfaro M* (2023) Melatonin therapy reverses lead exposure-induced testicular damage in rats despite the lack of effect on serum testosterone levels. *J Toxicol Sci* 48(8): 481–486.
<https://doi.org/10.2131/jts.48.481>
127. *Chuffa LG, Seiva FR, Fávoro WJ, Teixeira GR, Amorim JP, Mendes LO, Fioruci BA, Pinheiro PF, Fernandes AA, Franci JA, Delella FK, Martinez M, Martinez FE* (2011) Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. *Reprod Biol Endocrinol* 9: 108.
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-108>
128. *Basheer M, Bhat AH, Ahmad Hajam Y, Batiha GE, Ataya FS, Fouad D, Rai S* (2023) Melatonin as a promising therapeutic intervention for restoring ovarian function in letrozole-induced polycystic ovary syndrome rats. *Heliyon* 9(11): e21237.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21237>
129. *Bashandy SAE, Ebaid H, Al-Tamimi J, Ahmed-Farid OA, Omara EA, Alhazza IM* (2021) Melatonin Alleviated Potassium Dichromate-Induced Oxidative Stress and Reprotoxicity in Male Rats. *Biomed Res Int* 2021: 3565360.
<https://doi.org/10.1155/2021/3565360>
130. *McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M* (2014) Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Front Neuroendocrinol* 35(1): 42–57.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.001>
131. *Lang U, Aubert ML, Conne BS, Bradtke JC, Sizonenko PC* (1983) Influence of exogenous melatonin on melatonin secretion and the neuroendocrine reproductive axis of intact male rats during sexual maturation. *Endocrinology* 112(5): 1578–1584.
<https://doi.org/10.1210/endo-112-5-1578>

132. *Muratoğlu S, Akarca Dizakar OS, Keskin Aktan A, Ömeroğlu S, Akbulut KG* (2019) The protective role of melatonin and curcumin in the testis of young and aged rats. *Andrologia* 51(3): e13203.
133. *Hochmuth L, Körner C, Ott F, Volke D, Cokan KB, Juvan P, Brosch M, Hofmann U, Hoffmann R, Rozman D, Berg T, Matz-Soja M* (2021) Sex-dependent dynamics of metabolism in primary mouse hepatocytes. *Arch Toxicol* 95(9): 3001–3013.
<https://doi.org/10.1007/s00204-021-03118-9>
134. *Froy O* (2009) Cytochrome P450 and the biological clock in mammals. *Curr Drug Metab* 10(2): 104–115.
<https://doi.org/10.2174/138920009787522179>
135. *Stacchiotti A, Favero G, Rodella LF* (2020) Impact of Melatonin on Skeletal Muscle and Exercise. *Cells* 9(2): 288.
<https://doi.org/10.3390/cells9020288>
136. *Pringle A, Bogdanovskaya M, Waskett P, Zacharia S, Cowen PJ, Harmer CJ* (2015) Does melatonin treatment change emotional processing? Implications for understanding the antidepressant mechanism of agomelatine. *J Psychopharmacol* 29(10): 1129–1132.
<https://doi.org/10.1177/0269881115592341>
137. *Arendt J, Bojkowski C, Folkard S, Franey C, Marks V, Minors D, Waterhouse J, Wever RA, Wildgruber C, Wright J* (1985) Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Found Symp* 117: 266–283.
<https://doi.org/10.1002/9780470720981.ch16>
138. *Pardini M, Cordano C, Benassi F, Mattei C, Sassos D, Guida S, Serrati C, Primavera A, Amore M, Cocito L, Emberti Gialloreti L* (2014) Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: A longitudinal proof-of-concept study. *Eur Neuropsychopharmacol* 24(6): 939–944.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.010>
139. *Madsen BK, Zetter D, Möller AM, Rosenberg J* (2020) Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12): CD009861.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub3>
140. *Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Möller AM* (2015) Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(4): CD009861.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub2>
141. *Hansen MV, Danielsen AK, Hageman I, Rosenberg J, Gögenur I* (2014) The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 24(11): 1719–1728.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.008>
142. *Greenblatt DJ, Harmatz JS, Karim A* (2007) Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramelteon, a hypnotic agent acting via melatonin receptors MT1 and MT2. *J Clin Pharmacol* 47(4): 485–496.
<https://doi.org/10.1177/0091270006298602>
143. *Terrón MP, Delgado-Adámez J, Pariente JA, Barriga C, Paredes SD, Rodríguez AB* (2013) Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats. *Physiol Behav* 118: 8–13.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.04.006>
144. *Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD* (2000) Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 141(2): 487–497.
<https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7311>
145. *Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG* (2023) Meta-analysis of experimental studies of diet-dependent effects of melatonin monotherapy on circulatory levels of triglycerides, cholesterol, glucose and insulin in rats. *J Evol Biochem Physiol* 59(1): 213–231.
<https://doi.org/10.1134/S0022093023010180>
146. *Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, Galagudza MM* (2024) Meta-Analysis of Experimental Studies of Diet-Dependent Effects of Melatonin Monotherapy on Body Weight Gain and Eating Behavior in Rats. *J Evol Biochem Physiol* 60(2): 578–593.
<https://doi.org/10.1134/S0022093024020121>

A Meta-Analysis Study of Melatonin Effect on the Behavior of Rats Kept under Standard Conditions

N. V. Kuzmenko^{a, b, *}, V. A. Tsyrlin^a, M. G. Pliss^a, and M. M. Galagudza^a

^a*Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia*

^b*First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia*

^{*}*e-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru*

It is known that the pineal gland hormone melatonin, synthesized during hours of darkness, regulates daily and seasonal changes in metabolism, reproduction and behavior. To date, many experimental studies have been conducted investigating the effects of exogenous melatonin administration on behavior in various tests in rats. The aim of this work is to use meta-analysis to investigate melatonin effects on the behavior of rats kept under standard conditions. We selected 57 publications for meta-analysis that studied melatonin monotherapy: 35 papers with the open field (OF) test, 23 papers with the elevated plus maze (EPM), 12 publications with the forced swim (FS) test, and 21 papers with the Morris pool (MP). The meta-analysis showed that a single peripheral administration of melatonin in low doses (≤ 1 mg/kg/day) increases the locomotor activity of rats in the OF test. Long-term administration of melatonin also contributed to an increase in the locomotor activity of rats. Melatonin has an anxiolytic effect, which is confirmed by an increase in the time spent by rats in the center of the OF test and in the open arms of EPM. A reduction in the immobilization period in the FS test indicates an antidepressant effect of the hormone. The anxiolytic and antidepressant effects were more pronounced in females than in males. No convincing evidence of a dose effect on the anxiolytic and antidepressant effects of melatonin was obtained. With melatonin therapy, there was a tendency to increase the time for rats to search for a platform in MP. In most studies, the hormone was administered intraperitoneally, and researchers usually used young animals. For these reasons, we were unable to correctly assess dependence of melatonin effects on the route of administration and the age of rats.

Keywords: melatonin, behavior, open field, elevated plus maze, forced swimming, Morris pool