

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-
ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ «ИНСТИТУТ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»
ВЛАДИКАВКАЗСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК И ПРАВИТЕЛЬСТВА
РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ

На правах рукописи

БЕРЁЗОВА ДЗЕРАССА ТАЙМУРАЗОВНА

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
МЕЛАТОНИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО
ДЕСИНХРОНОЗА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

14.03.03-патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, засл. работник ВШ РФ,
засл. деятель науки РСО-Алания,
засл. работник здравоохранения
Северной Осетии
Хетагурова Л.Г.

Владикавказ 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА И ФИТОАДАПТОГЕНОВ ПРИ ДЕСИНХРОНОЗАХ (обзор литературы)	
1.1. Достижения хронопатофизиологии в изучении патогенеза доклинических нарушений здоровья человека.....	9
1.2. Свойства и возможности использования мелатонина.....	13
1.3. Патофизиологические аспекты применения фитоадаптогенов при десинхронозах.....	23
1.4. Проблемы доклинических исследований лекарственных препаратов в аспекте мутагенных свойств.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Цитогенетические методы исследования	
2.1.1. Методика учета доминантных леталей в тест-системе <i>Drosophila melanogaster</i>	32
2.1.2. Методика культивирования клеток костного мозга крыс.....	36
2.1.3. Методика культивирования лимфоцитов периферической крови человека.....	38
2.2. Хрономедицинские методы.....	40
2.3. Дополнительные методы.....	43
2.4. Статистические методы.....	43
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Влияние мелатонина и фитококтейля на летальность, репродуктивную и физиологическую активность <i>Drosophila melanogaster</i>	44
3.2. Исследование влияния мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат в культуре клеток костного мозга млекопитающих.....	77

3.3. Изучение антимутагенных свойств мелатонина при спонтанном мутагенезе у студентов-медиков	90
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОНОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ДЕСИНХРОНОЗОМ	
4.1. Анализ динамики частоты и выраженности патологических десинхронозов у студентов-медиков.....	94
4.2. Коррекция патологического десинхроноза у студентов-медиков мелатонином.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЛМ – доминантно-летальные мутации

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИД – «индивидуальный дециметр»

ИМ – «индивидуальная минута»

М – мелатонин

МП – метафазные пластинки

MTR 1 – мелатониновые рецепторы 1 типа

MTR 2 – мелатониновые рецепторы 2 типа

ОФ – одиночный фрагмент

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПФ – парный фрагмент

Пул. – пульверизация

ROR – related orphan receptors

САД – систолическое артериальное давление

«САН» – самочувствие, активность, настроение

Трансл. – транслокация

ХА – хромосомные aberrации

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Нарушения режимов сна и бодрствования, труда и отдыха, гиподинамия, ухудшение экологии приводят к прогрессирующему снижению качества и уровня здоровья населения, в том числе, студенческой молодёжи. Достижения хрономедицины последних 20-25 лет доказали высокую результативность хронобиологических подходов в диагностике качества здоровья, раннего выявления доклинических форм его нарушений до развития манифестных стадий болезни, проявляющихся дизрегуляторными процессами в форме десинхронозов (Урумова Л.Т., 1999-2010; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2012; Романов Ю.А. и др., 2005; Рапопорт С.И. и соавт., 2007-2012; Губин Д.Г., 2008-2012; Загускин С.Л., 2010-2013; Оранский И.Е., 2010; Чибисов С.М. и соавт., 2011-2013). Обучение в медицинском ВУЗе сопровождается ночными дежурствами, информационными перегрузками, психоэмоциональным перенапряжением, что приводит к нарушению временной организации физиологических функций. Для коррекции патологического десинхроноза у студентов-медиков выбран мелатонин («Мелаксен» Юнифарм, США) (приложение 4), способный оказывать корригирующие эффекты при дизритмии временной организации физиологических функций (Анисимов В.Н. и соавт. 2007-2008, Арушанян Э.Б., 2007; Рапопорт С.И. и соавт., 2009-2012) и коктейль из фитоадаптогенов «FK-RS» (свидетельство на товарный знак № 446082) (приложение 5).

Особую актуальность имеет оценка безопасности средств, выбранных для хронокоррекции, изучение их цитогенетического влияния при совместном применении и исключение возможных кластогенных и комутагенных свойств на фоне повышенного ксенобиотического воздействия. Одним из самых токсичных и распространённых ксенобиотиков является кадмий, поэтому для изучения генетической безопасности и возможных генопротекторных свойств мелатонина и фитококтейля на животных он выбран в качестве мутагена.

Цель работы заключается в усовершенствовании и патофизиологическом обосновании подходов к коррекции патологических десинхронозов, возникаю-

щих у студентов-медиков в процессе учебной деятельности и исследование безопасности средств, используемых для хронокоррекции.

Задачи

1. Исследовать влияние мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат клетки в рекомендованных для изучения новых фармакологических веществ тест-системах: *Drosophila melanogaster* и культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar*.
2. Провести цитогенетическое обследование студентов-медиков, проживающих в условиях повышенного техногенного воздействия для выявления уровня спонтанного мутагенеза.
3. Изучить генопротекторные свойства мелатонина в культуре лимфоцитов периферической крови человека.
4. Исследовать влияние мелатонина на временную организацию физиологических функций студентов-медиков с патологическим десинхронозом.

Научная новизна. В ходе исследования впервые изучено влияние мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат клетки в условиях экспериментальной кадмиевой интоксикации в тест-системе *Drosophila melanogaster* и культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar*. Доказана безопасность и целесообразность применения мелатонина у студентов-медиков в неблагоприятных экологических условиях г. Владикавказа. Исследованы хронотерапевтические свойства двух доз мелатонина у студентов-медиков с доклиническими нарушениями здоровья.

Теоретическая значимость работы. Комплексное изучение особенностей временной организации физиологических функций и цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови студентов-медиков с доклиническими нарушениями здоровья на основе исследования их корреляционной взаимосвязи дополняют и расширяют представления о патогенезе патологического десинхроноза.

Практическая значимость работы. Выбранная тактика хронокоррекции способствует восстановлению отклонений временной организации физиологи-

ческих функций и снижению уровня хромосомных aberrаций при патологическом десинхронозе у студентов-медиков.

Основные положения работы, выносимые на защиту

1. В тест-системе *Drosophila melanogaster* и культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* мелатонин не проявил кластогенной, комутагенной активности в отношении стандартного мутагена кадмия, напротив, подавил индуцированные солями тяжёлых металлов и спонтанно возникшие мутации.
2. В тест-системе *Drosophila melanogaster* и культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* фитококтейль не проявил кластогенной, комутагенной активности в отношении стандартного мутагена кадмия, напротив, подавил индуцированные солями тяжёлых металлов и спонтанно возникшие мутации.
3. При последовательном применении мелатонина и фитококтейля в тест-системе *Drosophila melanogaster* увеличился процент доминантных леталей, а в культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* увеличился процент хромосомных aberrаций, поэтому для хронокоррекции десинхронозов у студентов-медиков мелатонин был использован в виде монотерапии.
4. Цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови студентов-медиков, принимавших мелатонин, подтверждают его безопасность и способность подавлять мутации, возникающие в организме под влиянием генотоксикантов окружающей среды, в частности, кадмия.
5. Результаты хроноанализа показателей вегетативных и психофизиологических функций у студентов-медиков с патологическим десинхронозом свидетельствуют о повышении устойчивости и гармоничности системы временной организации физиологических функций после приёма мелатонина.

Личный вклад автора. Участвовала в проведении экспериментальных исследований на животных и цитогенетического обследования студентов-медиков в лаборатории медико-генетического отдела ФГБУН ИБМИ ВНЦ РАН. Провела хрономедицинские исследования временной организации физиологических функций студентов-медиков. Обработала материалы методами вариационной статистики и косинор-анализа. Проанализировала, интерпретировала и опубли-

ковала полученные результаты. Сформулировала выводы и рекомендации, написала диссертационную работу.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационного исследования и основные положения диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов, интернов, ординаторов, аспирантов ГБОУ ВПО СОГМА и в научных исследованиях в лабораториях ФГБУН ИБМИ ВНЦ РАН и кафедры патофизиологии.

Апробация работы. Основные положения и результаты исследований доложены и обсуждались на: I-IV Международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2010-2013); V региональной научно-практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2011); XI конференции молодых ученых и специалистов СОГМА и ИБМИ ВНЦ РАН и РСО – Алания (Владикавказ, 2012); II Российском съезде по хронобиологии и хрономедицине с международным участием (Москва, 2012); XII конференции молодых ученых и специалистов СОГМА и ИБМИ ВНЦ РАН и РСО – Алания с международным участием (Владикавказ, 2013).

Апробация проведена на совместном заседании кафедр ГБОУ ВПО СОГМА и отделов ФГБУН ИБМИ ВНЦ РАН и Правительства РСО – Алания, 2014 года.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе, 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 132 отечественных и 44 иностранных источника. Иллюстрирована 21 таблицей, 24 рисунками и 1 схемой.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Достижения хронопатофизиологии в изучении патогенеза доклинических нарушений здоровья человека

Способность адекватно отвечать на различные эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов обеспечивает стабильность и здоровье организма. В процессе эволюции изменения освещенности, температуры, влажности, геомагнитного поля, обусловленных вращением Земли вокруг своей оси, вокруг Солнца, позволили живым системам выработать стабильные и устойчивые к внешним воздействиям временные программы, проявлением которых служат биологические ритмы. В искусственных условиях (например, при непрерывном освещении или темноте) периоды ритмов отклоняются от ритмов окружающей среды, проявляя собственный период, закрепленный в генетической структуре организма (Алякринский Б.С., 1985; Хетагурова Л.Г., 2000-2010; Романов Ю.А., 2005; Губин Г.Д. и соавт., 2008; Загускин С.Л., 2010; Чибисов С.М. и соавт., 2013; Arendt J., 2005; Halberg F. et al., 2008-2010).

Различают пять классов биологических ритмов: биоритмы высокой частоты – от долей секунды до 30 минут (ритмы электрической активности головного мозга, мышц, сердца, ритм дыхательных движений); средней частоты – от 30 минут до 28 часов, включая ультрадианные (до 20 часов) и циркадианные (20-28 часов); мезоритмы – инфрадианные (28 часов-6 дней), циркасептальные (около 7 дней); макроритмы – период от 20 дней до года (лунные, сезонные, годовые – цирканнуальные); мегаритмы – период которых десятки и многие десятки лет (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Хильдебрандт Г. и соавт. 2006; Рапопорт С.И., 2012; Halberg F. et al., 2010).

Циркадианный (суточный ритм) – базисный ритм временной организации живых систем, выполняющий интегративную и регуляторную функции, осуществляющий приспособление организма к меняющимся условиям окружающей среды и являющийся показателем его адаптационных возможностей. Установлены околосуточные колебания более 300 физиологических функций орга-

низма человека. По данным Ф.И. Комарова показатели ударного и минутного объемов сердца имеют максимальные значения в 23.00 ч и снижаются до минимума в 03.00 ч, частота сердечных сокращений является максимальной в 15.00-16.00 ч, частота дыхания в 13.00-16.00 ч, систолическое артериальное давление в 15.00-18.00 ч и т.д. Утром замедляются, а вечером ускоряются психические процессы. На ритмы физиологических и психических функций влияют смены сна и бодрствования, активности и покоя. Параметры суточной кривой работоспособности в период бодрствования зависят от множества факторов: типа личности, обстановки, приема пищи, уровня мотивации и других факторов. Оптимальным условием для гармоничного существования организма является временное согласование физиологических функций – синхронизация колебательных процессов. Ритмический характер изменения ряда функций формируется не сразу после рождения: суточный ритм сна и бодрствования появляется на втором месяце жизни, ритм кортикостероидов в плазме крови может отсутствовать до двухлетнего возраста и т. д. Становление ритмов продолжается вплоть до периода полового созревания. У недоношенных детей ритмичность формируется позже (Алякринский Б.С., 1985; Доскин В.А. и соавт., 1991; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Комаров Ф.И., 2004-2007; Романов Ю.А., 2005; Хильдебрандт Г. и соавт., 2006; Halberg F. et al., 2008-2010).

Различные неблагоприятные факторы (стрессы, изменение режима труда и отдыха, нарушения режима сна и бодрствования, быстрая смена часовых поясов при трансмеридианных и космических перелётах) приводят к нарушениям биологических ритмов организма и развитию *десинхроноза* – рассогласования в работе основных систем жизнеобеспечения по признаку временной организации – патогенетической основы и индикатора нарушений адаптации. *Десинхроноз* – обязательный компонент общего адаптационного синдрома, сопровождает практически все патологические процессы и может быть критерием их тяжести, степени выраженности и прогнозирования последствий. Нарушение временной организации физиологических функций отражается на функциональном состо-

янии центральной нервной системы, нейрогуморальной регуляции, активности иммунцитов, нерегулируемой активности хелперов и супрессоров, аутоиммунной агрессии и вегетативно-сосудистой дисфункции, впоследствии приводит к обменным, энергетическим и структурным изменениям (Алякринский, 1985; Романов Ю.А. и др., 2005; Агаджанян Н.А., 2009; Губин Д.Г. и соавт., 2010; Урумова Л.Т., 2010; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2010; Чибисов С.М. и соавт., 2011; Бочкарев М.В. и соавт., 2012; Кривошеков С.Г., 2012; Рапопорт С.И., 2012; Симонов В.Н., 2013).

Различают состояния внешнего и внутреннего, острого и хронического, физиологического и патологического десинхроноза. Физиологический десинхроноз носит приспособительный характер, это состояние напряжения адаптации. Патологический десинхроноз – состояние неудовлетворительной адаптации, снижение ёмкости адаптационных возможностей организма. Нарушения временной организации интегральных параметров физиологических функций на следующем этапе переходят в манифестные, клинические формы патологии. По причинному фактору и механизмам развития различают: трансмеридианный десинхроноз (центрального генеза), основной причиной формирования которого является нарушение рецепции и трансмиссии синхронизирующего сигнала центральными осцилляторами – супрахиазматическими ядрами гипоталамуса и эпифизом и имеет транзиторный характер, так как нет структурных нарушений центрального осциллятора; возрастной десинхроноз (комплексного генеза) – причины его развития имеют как центральное (нарушение межнейронных взаимодействий внутри супрахиазматических ядер гипоталамуса и снижение продукции мелатонина эпифизом), так и периферическое (нарушение рецепции тканями и органами сигнальной информации от центральных осцилляторов) происхождение; индуцированный химическими, физическими или инфекционными факторами десинхроноз, преимущественно периферического (возможно комплексного) генеза, поскольку воздействие физико-химических факторов, провоцирующих развитие десинхроноза, направлено, главным образом, на эф-

ферентное звено циркадианной системы. Причина периферического десинхроноза – структурно-функциональные нарушения на тканевом и органном уровнях. Патологический десинхроноз может быть спровоцирован хроническими и острыми заболеваниями, различной природы. Выявлены изменения спектра и параметров ритмов при стрессе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, нейроэндокринной и других систем. Ультра- и инфрадианные составляющие, наряду с циркадианными, являются неотъемлемыми в спектре биоритмов здорового человека. Но возрастание удельного веса ациркадианных гармоник в спектре биоритмов является выражением тенденции к росту неупорядоченности в пространственно-временной организации живой системы, свидетельствующей о снижении адаптивных возможностей в условиях напряжения функциональных систем (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Губин Г.Д. и соав. 2004; Комаров Ф.И. и соавт., 2004; Агаджанян Н.А., 2009; Оранский И.Е. и соавт., 2010; Урумова Л.Т., 2010; Рапопорт С.И. и соавт., 2012; Губин, Д.Г. и соавт., 2013; Чибисов С.М. и соавт., 2013; Schwartzkopff O. et al., 2010).

Сотрудниками Института биомедицинских исследований и Северо-Осетинской государственной медицинской академии выявлено, что спектр суточных ритмов здоровых жителей Северной Осетии существенно не отличается от характерных паттернов суточных ритмов в других регионах России. Однако отмечается высокий процент лиц с патологическими десинхронозами (35%), что связывается исследователями со сложившейся в данном регионе неблагоприятной экологической обстановкой. На состояние здоровья студентов влияют информационные перегрузки, эмоциональное напряжение, гиподинамия, и другие факторы, способствующие развитию стресса, дизадаптации и хронического патологического десинхроноза. По мнению Хетагуровой Л.Г. и Салбиева К.Д. (2000-2010) студентов с десинхронозами следует считать группой риска для манифестации скрытых патологических процессов и перехода их в клинические формы патологии. По данным последних лет отмечается рост лиц с нарушени-

ями временной организации физиологических функций, в том числе, среди студенческой молодежи, что делает актуальным поиск новых способов хронопрофилактики и хронокоррекции доклинических нарушений здоровья (Тагаева И.Р., 1999; Урумова Л.Т., 1999-2010; Катаева М.Р., 2000; Л.Г. Хетагурова и соавт. 2005-2010; Такоева З.А. и соавт., 2011).

1.2. Свойства и возможности использования мелатонина

Основной функцией мелатонина является поддержание физиологических ритмических колебаний гомеостаза организма. Его синтез имеет отчетливый циркадианный ритм. Зрительная информация от сетчатки через ответвление зрительного нерва попадает в супрахиазматические ядра гипоталамуса, находящиеся в глубине полушарий над зрительным перекрестом. Оттуда сигналы поступают в шейный отдел спинного мозга и по симпатическим нервам проникают в эпифиз. Ночью усиливается высвобождение норадреналина нервными окончаниями и синтез в пинеалоцитах ферментов, участвующих в образовании гормона. Субстратом для синтеза мелатонина и остальных 5-метоксииндолов является аминокислота L-триптофан. В митохондриях пинеалоцитов триптофан окисляется до 5-гидрокситриптофана, который декарбоксилируется до 5-гидрокситриптамина (серотонина). В темное время суток серотонин при участии серотонин-N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-O-метилтрансферазы превращается в N-ацетил-5-метокситриптамин (мелатонин). Свет подавляет синтез гормона (Ковальзон В.М., 2004; Забелин В.Д., 2006; Анисимов В.Н., 2007; Арушанян Э.Б., 2007; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Левин Я.И., 2012; Pierpaoli W. et al., 2005; Hardeland R., 2009).

Синтезированный гормон секретируется в ликвор, откуда поступает в сосудистое русло и далее транспортируется сывороточным альбумином. Благодаря своим амфифильным свойствам преодолевает все тканевые барьеры, свободно проходит через клеточные мембраны. Биологическое действие гормона реализуется благодаря наличию специфических рецепторов различной локали-

зации. Группа мембранных рецепторов мелатонина, сопряженных с G-белками, включает в себя подтипы – MTR 1, MTR, представляющие собой белки, состоящие из 350 и 362 аминокислот. Эффекторная система, на которую действует гормон через эти рецепторы, включает аденилатциклазу, фосфолипазу C, фосфолипазу A2, калиевые каналы, гуанилатциклазу и кальциевые каналы. Стимуляция мембранных рецепторов мелатонина снижает уровень цАМФ в клетке. MTR 2 способен также регулировать уровень цГМФ, воздействуя на белки, регулирующие гуанилатциклазу. Нарушение соотношения цАМФ и цГМФ приводит к апоптозу клетки или канцерогенезу. Активация MTR 1 на поверхности супрахиазматических ядер гипоталамуса угнетает его работу, а MTR 2 стимулирует работу клеток, таким образом, осуществляется регуляция суточных ритмов. Рецепторы к мелатонину обнаружены в разных тканях и клетках: в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, почках, надпочечниках, семенниках, иммунных клетках, желудочно-кишечном тракте, β -клетках поджелудочной железы, в коже, дыхательном эпителии, миометрии, плаценте, гранулезных клетках и клетках желтого тела, во всех отделах сердечно-сосудистой системы, в адипоцитах, тромбоцитах и т. д. (Ковальзон В.М., 2004; Забелин В.Д., 2006; Анисимов В.Н., 2007; Рапопорт С.И. и соавт., 2009; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Молчанов А.Ю., 2012).

Вторая группа – ядерные рецепторы, относящиеся к семейству ретиноидных рецепторов ROR/RZR. Данное семейство включает продукты экспрессии генов ROR α и ROR β . При взаимодействии с этими рецепторами изменяется уровень экспрессии генов специфических факторов транскрипции и эффекторных белков, что является общим для липофильных гормонов. Максимальный уровень экспрессии ROR β в органах, определяющих суточные ритмы организма: в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза и эпифизе, они обнаружены, также, в других структурах головного и спинного мозга. ROR α экспрессирован в клетках крови, в коже, костях, волосах, эндотелиальных клетках и других клетках и тканях (Анисимов В.Н., 2007; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Молчанов А.Ю., 2012; Arendt J., 2005).

У взрослого человека за сутки синтезируется около 30 мкг мелатонина. Ночная концентрация гормона в плазме варьирует от 60 до 110 нг/мл, днём – ниже – 20 нг/мл. У плода и новорожденных мелатонин не синтезируется, они пользуются материнским, поступающим через плаценту, а потом – с молоком матери. Циркадианный ритм синтеза у доношенных младенцев устанавливается к 9-12 неделям жизни, у недоношенных детей на 2-3 недели позже. Плазменное содержание гормона постепенно повышается к 9-10 месяцам. Синтез мелатонина максимален в первые годы жизни (по разным источникам до 5-7 лет), в период полового созревания значительно снижается. Он подчинен также сезонной периодичности, т. е. с удлинением светового дня синтез гормона снижается. Для каждого человека колебания синтеза гормона стабильны, т.е. имеют индивидуальную кривую. С возрастом железа инволюционирует и синтез эпифизарного мелатонина постепенно уменьшается. При изменении условий труда и при ряде патологий (полной слепоте, разрушении эпифиза его оперативном удалении, опухоли, кровоизлиянии в эпифиз) секреция мелатонина нарушается, ухудшается здоровье и качество жизни человека (Ковальзон В.М., 2004; Забелин В.Д., 2006; Анисимов В.Н., 2007-2008; Шатило В.Б. и соавт., 2010-2012; Линькова Н.С. и соавт., 2011; Бочкарев М.В. и соавт., 2012; Vinogradova I.A., 2009).

Период полураспада мелатонина составляет 30-50 мин. Свободный гормон гидроксилируется и конъюгируется с серной или глюкуроновой кислотами в микросомах печени и экскретируется с мочой. Основным метаболит в моче, по концентрации которого можно судить о продукции мелатонина – 6-гидроксимелатонин-сульфат (Забелин В.Д., 2006; Анисимов В.Н., 2007; Раппорт С.И. и соавт., 2009; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Молчанов А.Ю. и соавт. 2011-2012).

Синтез мелатонина осуществляется также энтерохромоффинными клетками желудочно-кишечного тракта, β -клетками поджелудочной железы, нейроэндокринными клетками воздухоносных путей, в легких, в печени, в желчном пузыре, в корковом слое почек, в надпочечниках, яичниках, эндометрии, предста-

тельной железе, плаценте, внутреннем ухе, тимусе, сетчаткой и цилиарным телом глаза, лейкоцитами, тромбоцитами, а также эндотелиальными клетками. Биологическое действие экстрапинеального гормона реализуется при взаимодействии с мелатониновыми рецепторами обоих типов непосредственно там, где он синтезируется и не зависит от освещенности. Экстрапинеальный мелатонин играет ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы взаимодействия клеток и локальной координации клеточных функций (Кветной И.М. и соавт., 2004; Ковальзон В.М., 2004; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Арутюнян Е.В. и соавт., 2011; Raikhlina N.T. et al., 1975; Bubenik, G.A., 2008; Konturek R.C. et al., 2010).

Биологические эффекты мелатонина

Мелатонин – гормон с многообразными биологическими эффектами: синхронизация циркадианных и сезонных ритмов, снотворный, иммуномодулирующий, антиоксидантный, дезагрегационный, геропротекторный и другие эффекты, которые сводятся к биоритмологическим свойствам и к обеспечению защиты организма от неблагоприятных воздействий (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Забелин В.Д., 2006; Анисимов В.Н., 2007-2008; Арушанян Э.Б., 2007-2013; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Бакшеев В.И. и соавт., 2011; Pierpaoli W., 2005; Reiter R.J. et al., 2007-2010; Galijasevic S. et al., 2008; Zawilska J.B. et al., 2009; Bhatti J.S., 2011).

Эпифиз выступает в качестве биологических часов: мелатонин поддерживает цикл сон-бодрствование, циркадианные и сезонные ритмы, терморегуляцию (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Арушанян Э.Б., 2007). Концентрация его в крови нарастает с наступлением темноты и достигает своего максимума за 2 часа до пробуждения (по разным источникам от 2.00 до 4.00 часов). В это время сон человека наиболее глубокий, а температура тела достигает своего минимума (Рапопорт С.И. и соавт., 2009-2012; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Молчанов А.Ю., 2012). Биоритмологическая функция обеспечивается непосредственным воздействием мелатонина на клетки и влиянием на секрецию других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых изменяется в зави-

симости от времени суток. Функциональная активность эпифиза находится в противофазе с деятельностью гипофиза, который за счет тропных гормонов активирует эндокринную функцию, эпифиз же её тормозит. Чередование их деятельности обеспечивает циркадианное ритмичное функционирование желез внутренней секреции и организма в целом. Гормон влияет на процессы полового созревания и репродукции. Основное влияние его на эндокринную систему заключается в торможении секреции гонадотропинов. В меньшей степени снижается секреция других тропных гормонов гипофиза – кортикотропина, тиротропина, соматотропина. Мелатонин снижает чувствительность клеток передней доли гипофиза к гонадотропин-рилизинг фактору. Установлено парагипофизарное влияние гормона на периферические эндокринные железы (воздействие на кору надпочечников путем изменения активности некоторых ферментов, влияние на экстракореоидное превращение тироксина в трийодтиронин, на концентрацию инсулина в крови и толерантность к глюкозе). (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Джериева И.С., 2011; Разыграев А.В., 2011; Молчанов А.Ю. и соавт., 2012).

Мелатонин угнетает биоэлектрическую активность мозга и нервно-психическую деятельность, оказывая снотворный, анальгезирующий и седативный эффект. У больных с депрессией и стойкой бессонницей отмечено уменьшение экскреции гормона с мочой. Нарушение ритма выделения и интенсивности секреции мелатонина настолько часто сочетается с психическими болезнями, что рассматривается некоторыми исследователями как их маркёр (Арушанян Э.Б., 2007-2011; Колесников Д.Б., 2012; Цфасман А.З. и соавт., 2013; Adi N. et al., 2010).

Стресс – это состояние организма, возникающее в ответ на действие чрезвычайных раздражителей, угрожающих гомеостазу и характеризующееся мобилизацией неспецифических приспособительных реакций для обеспечения адаптации к действующему фактору. Организм – система, способная к саморегуляции в неблагоприятных условиях стресса. Эпифиз важный элемент анти-стрессорной «обороны» и мелатонину отводится роль фактора неспецифиче-

ской защиты. В основе его защитных свойств несколько механизмов: нейрофизиологический, эндокринный, иммунологический и хронобиологический (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Арушанян Э.Б., 2007).

Нейрофизиологический механизм осуществляется путем ослабления эмоциональной реактивности. Организация эмоционального поведения определяется сложным взаимодействием неокортекса и ряда подкорковых образований, принадлежащих к лимбической системе. Нейрофизиологический механизм антистрессорного действия мелатонина реализуется в тех мозговых структурах, где заложены ГАМК-ергические и дофаминергические синапсы, мобилизация которых является важным условием ограничения эмоциональной реактивности и внутренней напряженности, спровоцированных стрессом, который сопровождается в качестве защитной меры усилением синтеза ГАМК, в том числе, за счет активации глутаматдекарбоксилазы. ГАМК-ергические нейроны причисляются к наиболее вероятным мишеням эпифизарного воздействия, определяющим, среди прочего, психотропную активность мелатонина. Гормон может изменять активность стриатных механизмов за счет модуляции дофаминергической передачи. Полосатое тело способно ингибировать эмоциональные и моторные признаки стрессорной реакции. Эпифизарное подавление стрессорной тревожности может определяться также запуском серотонинергических механизмов (Арушанян Э.Б., 2007; Мендель В.Э. и соавт., 2010).

Неблагоприятные воздействия на организм сопровождаются перестройкой нормальных ритмических процессов. Слабо выраженные нарушения биоритмов компенсируют циклически функционирующие адаптационные механизмы. Сильные и длительно действующие стрессорные факторы приводят к рассогласованию биологических ритмов и развитию десинхроноза. Хронобиологический механизм воздействия мелатонина при стрессе связан со способностью восстанавливать ритмическую организацию физиологических систем организма, корректируя деятельность основного пейсмекерного механизма – супрахиазматических ядер гипоталамуса, контролируя функциональную активность вторичных осцилляторных мозговых структур, участвующих во временной ор-

ганизации эмоционального поведения, познавательных процессов и двигательной активности и влияя на ритмическую активность периферических эндокринных желез. В механизме противострессорной активности мелатонина существенную роль играет снижение активности тонуса симпатической нервной системы и активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение уровня кортикостероидов (Арушанян Э.Б., 2007; Рапопорт С.И. и соавт., 2009-2012; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010).

К отрицательным последствиям стресса можно отнести усиление свободно-радикального окисления. Антиоксидантная активность мелатонина установлена Расселом Рейтером в 1993 г. Гормон защищает нуклеиновые кислоты, белки и липиды от окислительного повреждения. Мелатонин и его метаболиты ингибируют токсичные гидроксильные радикалы, синглетный кислород, пероксинитрит, пероксильный радикал, является активным донором электронов и перехватчиком активных форм кислорода, в том числе, оксида азота, стимулирует глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, γ -глутамилцистеинсинтазу. Гормон обладает способностью непосредственно связывать ионы металлов с переменной валентностью, проявляющие в организме прооксидантное действие. Мелатонин взаимодействует практически со всеми субклеточными структурами, включая ядро, и защищает клетку от химических (ксенобиотики, в том числе фармакологические препараты) и физических (излучение) воздействий (Ковальзон В.М., 2004; Комаров Ф.И. и соавт., 2004; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Пикалова Л.В. и соавт., 2010-2011; Джериева И.С. и соавт., 2011; Митчиев А.К. и соавт., 2012; Reiter R.J., 2007-2010; Saravanan K.S. et al., 2007; Gesing A. et al., 2008; Assayed M.E. et al., 2009; Gumral, N., 2009; Ortega-Gutierrez S.S. et al., 2009; Acuna Castroviejo D. et al., 2011; Ghosh D. et al., 2013; Mishra S. et al., 2013).

Мелатонин проявляет иммуномодулирующие свойства. Активирующее влияние на иммунную систему проявляется стимуляцией пролиферативных процессов в селезенке и тимусе. Механизмы антиген-зависимого действия гормона опосредованы также модулированием продукции ряда цитокинов лимфо-

цитами. Прямое действие мелатонина на Т-хелперы осуществляется через специфические высокоаффинные рецепторы на этих клетках. В ответ на взаимодействие с гормоном антиген-активированные Th1-лимфоциты секретируют интерферон- γ и интерлейкин-2. Оба лимфокина способны стимулировать активность цитотоксических клеток и их эффекты зависят от числа антиген-активированных Th1-клеток. Посредниками косвенного влияния мелатонина на цитотоксические клетки являются гормон роста и пролактин, обладающие иммунорегуляторными свойствами и способные нейтрализовать ассоциированные с возрастом инволютивные изменения тимуса, увеличивать фагоцитарную активность клеток и клеточно-опосредованный иммунитет, также изменяющиеся под влиянием гормона эпифиза (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Парахонский А.П., 2007; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Рапопорт С.И. и соавт., 2012; Калиниченко Л.С. и соавт.; 2013).

В настоящее время во многих странах мира выпускаются препараты мелатонина, доказавшие эффективность в различных областях медицины – лечении нарушений сна, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта и др. (Рапопорт С.И., 2004-2012; Малиновская Н.К., 2006; Райхлин Н.Т. и соавт., 2006; Арушанян Э.Б., 2007-2013; Заславская Р.М., 2008-2010; Опарин А.А. и соавт., 2009-2010; Рахимова О.Ю., 2010; Шатило В.Б. и соавт., 2010-2012; Дмитрук В.С. и соавт., 2011; Ермаченков М.Н. и соавт., 2012; Осадчук М.А. и соавт., 2012; Коненков В.И. и соавт., 2013; Попов С.С. и соавт., 2013; Pedreira P.R. et al., 2008; Gumral N. et al., 2009; Kedziora-Kornatowska K. et al., 2009).

Мелатонин широко используется в неврологической практике, для профилактики и комплексной терапии онкологических заболеваний и при нарушениях временной организации физиологических функций, сопровождающих доклинические и клинические нарушения здоровья (Арушанян Э.Б., 2007-2012; Кветная Т.В. и соавт., 2007; Анисимов В.Н., 2008; Левин Я.И. и соавт., 2008-2012; Рапопорт С.И. и соавт., 2009-2012; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Рахимова О.Ю., 2010; Котова О.В., 2011; Полуэтов М.Г. и соавт., 2012; Borah A. et al.,

2009; Wang, X., 2009; Cardinali D. et al., 2010; Esposito E. et al., 2010; Singhal N.K. et al., 2011; Ni C. et al., 2013).

Мелатонин применяется при нарушениях сна у людей различных возрастных групп. Он обеспечивает мягкий седативный эффект, способствует общему расслаблению, снижению реактивности в ответ на внешние раздражители, что приводит к плавному засыпанию. Эффективность и безопасность препарата у больных с инсомнией, в том числе, для нормализации сна у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и др. была изучена на базе нескольких ведущих российских медицинских учреждений. В результате исследований установлено, что приём мелатонина ускоряет засыпание, увеличивает длительность сна, уменьшает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после пробуждения и может быть рекомендован во всех случаях нарушений сна с любой сопутствующей патологией без негативных последствий и с высокой степенью переносимости. Мелатонин хорошо сочетается с другими препаратами в случае необходимости комплексной терапии (Ковальзон В.Н., 2004; Левин Я.И. и соавт. 2008-2012; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Котова О.В., 2011; Полуэктов М.Г. и соавт., 2012; Рапопорт С.И., 2012; Nunes D.M. et al., 2008).

Мелатонин способствует восстановлению биологических ритмов у лиц с физиологическими и патологическими десинхронозами, возникающими при изменениях светового режима при трансмеридианных перелетах или сменной работе (Ковальзон В.М., 2004; Рапопорт С.И., 2012).

Антиоксидантные, антистрессорные свойства, влияние на хроноструктуру параметров гемодинамики и вазодилатирующий эффект мелатонина позволяют включать его в комплексную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин в менопаузе приём мелатонина повышает уровень липопротеинов высокой плотности, снижает уровень общего холестерина и концентрацию в крови триглицеридов, атерогенных липопротеинов низкой плотности, препятствует образованию атеросклеротических бляшек на внутренней стенке артерий. Обладает гипотензивным эффектом за счет снижения общего периферического

сопротивления сосудов. Мелатонин восстанавливает достоверные ритмы показателей сердечно-сосудистой системы, синхронизирует циркадианные ритмы гемодинамики и ликвидирует признаки внутреннего и внешнего десинхроноза (Заславская Р.М., 2008-2011; Рапопорт С.И., 2009-2012; Tamura H. et al., 2008; Rezzani R. et al., 2010).

Мелатонин оказывает положительное влияние на эмоционально-личностную сферу и интеллектуально-мнестические функции, выражающееся снижением тревожности и эмоциональной лабильности, улучшением настроения, повышением ясности сознания, улучшением памяти на текущие события, уменьшением чувства усталости, повышением социальной активности и контактности (Арушанян Э.Б., 2007-2012).

Мелатонин положительно влияет на скорость заживления язв и эрозий, индуцированных приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов, и влияет на ряд клинических показателей у больных ревматоидным артритом: уменьшает утреннюю скованность и выраженность нарушений сна (Каратеев А.Е., 2004; Погожева Е.В., 2008).

Сотрудники кафедры патологической физиологии СОГМА успешно применяли мелатонин для коррекции патологического десинхроноза, сопровождающего заболевания желудочно-кишечного тракта у детей и подростков (Созаева З.Ю., 2008).

В исследованиях Урумовой Л.Т. применение мелатонина как адаптогена в комплексной коррекции десинхронозов, возникающих у студентов в период экзаменационной сессии, способствовало улучшению гармоничности и устойчивости циркадианной системы, улучшению механизмов адаптации, сна, самочувствия, активности, настроения (Урумова Л.Т., 2009).

Уникальные свойства и многообразие биологических эффектов гормона эпифиза мелатонина: антиоксидантный, иммуномодулирующий, противотревожный, противоопухолевый, снотворный, геропротекторный, нейропротекторный (Ковальзон В.М., 2004; Анисимов В.Н., 2007-2008; Арушанян Э.Б., 2007-2012; Гончарова Н.Д., 2007; Дмитрук В.С. и соавт., 2011; Джериева И.С.,

2011; Датиева В.К., 2013; Saravanan K.S. et al., 2007; Galijasevic S. et al., 2008; Wang, X. 2009; Bonnefont-Rousselot D. et al., 2010; Acuna D. et al., 2011; Ni C. et al., 2013) эффекты и низкая токсичность на протяжении нескольких десятилетий привлекают интерес исследователей. Изучение физиологических и фармакологических эффектов мелатонина продолжается, это может способствовать появлению новых перспектив его использования в медицине.

1.3. Патофизиологические аспекты применения фитоадаптогенов при десинхронозах

При патологических десинхронозах, возникающих у лиц занятых различными видами трудовой деятельности, при снижении умственной трудоспособности, повышенной утомляемости, стрессах, депрессии, иммунодепрессии, артериальной гипотонии, в комплексной терапии опухолевых и других заболеваний фитоадаптогены способствуют улучшению механизмов хроноадаптации биосистем. Адаптогены позволяют приспособиться к неблагоприятным факторам внешней среды: низким и высоким температурам, ионизирующей радиации, гипоксии, физическим нагрузкам и др. (Тагаева И.Р., 1999; Урумова Л.Т., 1999-2009; Хетагурова Л.Г., 2000; Воробьева, О.С., 2007).

Адаптогены воздействуют на центральную нервную, эндокринную системы, меняют чувствительность клеточных рецепторов к действию нейромедиаторов и гормонов. Влияют на структурное состояние мембран, взаимодействие их основных компонентов (белков, липидов), повышая их стабильность, меняя селективную проницаемость. Активируют систему разложения чужеродных соединений. Могут подвергаться обратимому окислению и восстановлению и обладают антиоксидантными свойствами. Применение адаптогенов при стрессе активирует неспецифические механизмы адаптации, способствует повышению регенеративных возможностей и позитивно влияет на нервную систему. Наиболее часто используемыми фитоадаптогенами являются препараты родиолы розовой, солодки голой, элеутерококка,

девясила высокого, аралии, женьшеня, лимонника китайского (Тагаева И.Р., 1999; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Воробьева, О.С., 2007; Куркин, В.А., 2008; Турищев С.В., 2008; Урумова Л.Т., 2010).

Влияние родиолы розовой на холино-, адрено-, дофамино- и серотониновые рецепторы обеспечивает нейротропную и психотропную активность, сочетающую элементы психостимулирующего, транквилизирующего и антидепрессорного эффекта, способствующую нормализации обменных процессов, препятствующую метаболическим проявлениям реакции стресса, регулирующую уровень глюкозы в крови, оказывающую антитоксическое и антигипоксическое, антиоксидантное действие, увеличивающую мышечную силу и силовую выносливость, повышающую резистентность организма. Родиола розовая способствует улучшению внимания, памяти, сна (Куркин В.А., 2008; Урумова Л.Т., 2010; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2010).

Применение солодки голой способствует улучшению самочувствия, повышению резервов функционирования органов и систем, физической и умственной работоспособности организма. Активные вещества, содержащиеся в корне солодки, оказывают антигипоксическое, антиоксидантное, антистрессорное, противовоспалительное, детоксикационное, противоопухолевое, слабое гиперкоагуляционное действие. Солодка регулирует водно-солевой обмен, оказывает стимулирующее действие на процессы регенерации при термических ожогах, мембраностабилизирующее влияние на клетку. Полисахариды корня солодки обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами, проявляя в малых дозах иммуностимулирующий эффект, в высоких – иммунодепрессивный. Солодка способствует усвоению других лекарственных препаратов, усиливает их лечебные эффекты (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Рябоконь, А.А, 2003; Куркин В.А., 2008; Урумова Л.Т., 2010).

Элеутерококк способствует улучшению трофики нервной ткани, рефлекторной деятельности, повышению устойчивости к гипоксии, снижению активности перекисного окисления липидов. Способствует повышению умственной и физической работоспособности, снижению утомляемости при физических

нагрузках и улучшению самочувствия. Под влиянием элеутерококка увеличивается степень корреляционных внутри- и межсистемных связей показателей физиологических функций. Применение элеутерококка снижает нервно-эмоциональное напряжение, влияние стрессирующих факторов на деятельность сердечно-сосудистой системы, увеличивает стрессоустойчивость вегетативной нервной системы, нормализует гормонально-медиаторный баланс организма. У собак с экспериментальным десинхронозом установлен модулирующий эффект настойки элеутерококка на показатели коагулограммы и ритмы гормонов адаптации. На крысах установлено умеренное гиперкоагулирующее действие, сокращение времени начала и конца свертывания крови (Дардымов И.В., 1976; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Урумова Л.Т., 2010).

Девясил высокий обладает противовоспалительным, антимикробным, спазмолитическим, противоаллергическим, противоопухолевым, тонизирующим, общеукрепляющим действием, улучшает обмен веществ, повышает физическую работоспособность (Нестерова Ю.В. и соавт., 2003; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Урумова Л.Т., 2010).

Эксперименты на лабораторных животных (крысы, кролики, собаки) показали, что сочетания фитоадаптогенов усиливают лечебные эффекты, на этом основании разработаны фитоформулы в виде комплексных фитококтейлей: «FK-RS», «FK-D», «FK-R», «FK-E», в состав которых входят в разных соотношениях родиола розовая, солодка голая, элеутерококк колючий, девясил высокий и аралия маньчжурская, применяемые для хронокоррекции десинхронозов в зависимости от их патогенеза (Тагаева И.Р., 1999; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010). Хетагуровой Л.Г. и другими сотрудниками кафедры патологической физиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии получены доказательства наличия коррегирующего эффекта применения фитоадаптогенов при экспериментальных десинхронозах. Новые знания хронофармакологического действия фитоадаптогенов были использованы при разработке способов коррекции патологических десинхронозов у волонтеров – рабочих в производственных условиях и студентов-медиков в процессе учебной дея-

тельности. Установлено, что эффективность фитоадаптогенов зависит от времени их назначения, т. е. имеет место хронозависимый эффект – хроночувствительность организма, зависящая от хронотипа пациента и состояния временной организации физиологических функций (Тагаева И.Р., 1999; Урумова Л.Т., 1999; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010).

Ширинян Л.Г. (1997) и Тагаевой И.Р. (1999) были исследованы возможности фитокоррекции десинхронозов у рабочих электролампового и полимерного производства с трехсменной организацией труда и у студентов-медиков в процессе учебной деятельности. В зависимости от характеристик состояний биоритмов и хронотипа лиц с десинхронозами были назначены коктейли, содержащие малые дозы различных сочетаний спиртового экстракта элеутерококка, радиолы розовой, солодки кавказской, аралии и девясила. Через 20 дней от начала приёма фитоадаптогенов у испытуемых улучшились характеристики ритмов физиологических систем, они стали достоверными, повысились показатели теста «САН» (самочувствие, активность, настроение), улучшились аппетит и сон, снизилась утомляемость, повысилась работоспособность и производительность труда.

Урумова Л.Т. (1999) в своей работе исследовала возможность применения фитоадаптогенов *per os* в сочетании с приёмами точечного массажа для коррекции десинхронозов у волонтеров – лиц физического и умственного труда. После хронофиторефлексокоррекции значительно увеличилась доля достоверных ритмов, повысился процент циркадианных ритмов, улучшились показатели церебральной гемодинамики у студентов. Адаптогены способствовали улучшению трофики нервной ткани и нормализации течения адаптивных процессов, повысили устойчивость вегетативной нервной системы и ЦНС, что проявилось улучшением физической и умственной работоспособности разной степени выраженности, ритмической организации психофизиологических функций, повышением уровня и качества здоровья.

Комплексная терапия «FK-RS» в сочетании с цветоритмокоррекцией и «Мелаксеном» в физиологической дозе при десинхронозах, возникших у сту-

дентов-медиков в период экзаменационной сессии, привела к улучшению гармоничности и устойчивости циркадианной системы, механизмов адаптации, сна, самочувствия, активности, настроения (Урумова Л.Т., 2010).

Катаевой М.Р. для коррекции десинхронозов, возникающих в процессе учебной деятельности у студентов, были использованы методы биоуправляемой хронолазерокоррекции в сочетании с фитоадаптогенами. После курса комплексной хронотерапии увеличилось количество достоверных ритмов, показатели теста «САН», ритмы температура тела и коэффициента памяти стали циркадианными. Улучшилось самочувствие, повысилась работоспособность, снизилась утомляемость (Катаева М.Р., 2000).

Созаева З.Ю. применила «FK-RS» и «FK-DS» в комплексной терапии гастродуоденальной патологии у детей. В результате была установлена эпителизация эрозивно-язвенных дефектов, восстановление моторики, уменьшение площади воспалительного процесса (Созаева З.Ю., 2008).

Засеева А.Л. использовала «FK-RS» в комплексной хронотерапии (медикаментозные средства в сочетании с биоуправляемой магнитолазерной терапией и аэроионотерапией) у больных нейроциркуляторной дистонией, что способствовало восстановлению временной организации физиологических функций, восстановлению нарушенного спектра биоритмов с увеличением доли достоверных циркадианных ритмов (Засеева А.Л., 2009).

Успешно применен метод активной хроноадаптации фитококтейлями «FK-RS» и «FK-E» в комплексном лечении больных в травматологии, кардиологии, хирургической стоматологии. Результаты этих исследований свидетельствуют о гармонизации ритмов физиологических функций, уменьшении сроков формирования костных мозолей и реабилитации в травматологии, отсутствии послеоперационных осложнений, очищении ожоговых ран, улучшении состояния гемостаза и микроциркуляции, улучшении ритмических показателей (Датиева Ф.С., 2002; Хубецова Н.О., 2005).

В сочетании адаптогены, обладающие антиоксидантной, мембраностабилизирующей и гепатопротекторной активностью, значительно эффективнее по-

вышают силу мышц, физическую работоспособность, чем при раздельном использовании. Выполненные учеными исследования свидетельствуют о положительном влиянии фитоадаптогенов на временную организацию физиологических функций, что позволяет включать их в схему коррекции физиологических и патологических десинхронозов у лиц, занимающихся умственным и физическим трудом (Ширинян Л.Г., 1997; Тагаева И.Р., 1999; Урумова Л.Т., 1999-2009; Хетагурова Л.Г., 2000; Датиева Ф.С., 2002; Хубецова Н.О., 2005).

1.4. Проблемы доклинических исследований лекарственных препаратов в аспекте мутагенных свойств

Интенсивное развитие фармакологии, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды – экотоксикантов повышает уровень мутаций у человека. Актуальна проблема оценки возможности проявления генотоксических эффектов от новых лекарственных препаратов и биологически-активных веществ при самостоятельном применении и в сочетании с другими препаратами и ксенобиотиками (Дурнев А.Д. и соавт., 2000-2011; Бочков Н.П. и соавт., 2011; Засухина Г.Д., 2011).

В большинстве стран с развитой фармакологической промышленностью оценка мутагенных свойств является обязательной составной частью доклинического изучения безопасности лекарств и определяется соответствующими нормативами. Это часть токсикологического исследования, которое включает тесты на токсичность, кумулятивное действие, местнораздражающее действие, аллергенность, иммунотоксичность, тератогенность, эмбриотоксичность, канцерогенность, пирогенность. Для всесторонней характеристики генотоксичности лекарственных веществ оценивают их мутагенное (индукция генных мутаций), кластогенное (индукция хромосомных повреждений), повреждающее ДНК в соматических и зародышевых клетках действие с использованием трех-четырех обязательных тестов. Тесты на генотоксичность могут быть использованы для определения как мутагенного, так и канцерогенного потенциала ис-

следуемых веществ, так как есть экспериментальные подтверждения взаимосвязи между процессами мутагенеза и канцерогенеза (Бочкова Н.П., 1972-2012; Дурнев А.Д. и соавт., 2000-2011; Хабриев Р.У., 2005).

При выборе объекта для тестирования могут возникать различные трудности: недостатком экспериментов *in vitro* является отсутствие путей и механизмов гомеостаза, функционирующих в организме животных и, зачастую, они представлены острыми или краткосрочными эффектами токсикантов, тогда как модели *in vivo* позволяют выявлять эффекты долгосрочной экспозиции и влияния биологической интеграции на уровне организма (Дурнев А.Д. и соавт., 2003-2011; Гаспарян Г.О. и соавт., 2009). Системы организма и клеточной культуры отличаются тем, как вещество доставляется в клетку и как оно распределяется, метаболизируется и выводится. После перорального введения исследуемое вещество абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, затем может метаболизироваться и выводиться. В системе клеточной культуры вещество должно пройти только через мембраны клетки и клеточных органелл. Абсорбция и распределение другими клеточными системами не происходит. Экскреция из культуры клеток не осуществляется из-за отсутствия экскреторной системы (Гаспарян Г.О. и соавт., 2009). Поэтому предпочтительнее проводить тестирование препаратов на животных. В качестве наиболее близкой к человеку физиологической модели мутагенеза и канцерогенеза в генотоксикологии используют грызунов (мышей, крыс и др.). Химические мутагены индуцируют у грызунов генетические нарушения различного спектра, при этом крысы и мыши стереотипно отвечают на воздействие мутагенов (Дурнев А.Д. и соавт., 2003-2011; Красовский Г.Н. и соавт., 2009), но мутагены могут проявлять узкую специфичность в отношении организмов и даже клеток одного и того же организма. Химические агенты, мутагенные для тест-объекта, не обязательно окажутся мутагенными для человека и, наоборот, вещества, не вызывающие мутации в контрольных опытах, могут вызывать их после метаболических превращений в организме человека (Рапопорт И.А., 1993).

При тестировании препаратов возможны сложности с кривыми «доза-эффект» – для химических мутагенов, действующих внутри клетки или организма, кривые «доза-эффект» не имеют линейной зависимости, они могут иметь резкий подъем или быть более пологими, могут быть двух- или полифазными. По мнению Ш. Ауэрбах для мутагенного действия некоторых химических веществ характерно наличие порога при концентрации, ниже которого они не вызывают мутаций. При воздействии одними химическими мутагенами мутации возникают сразу, другими – через несколько клеточных поколений (Ауэрбах Ш., 1966; Дурнев А.Д. и соавт., 2000-2011). Механизм действия для химических мутагенов неодинаков. Одни соединения напрямую модифицируют ДНК, РНК и белки, отвечающие за процессы репарации ДНК, другие превращаются в мутагены в результате ферментативного окисления. Существуют мутагены, ингибирующие синтез предшественников ДНК. Степень повреждения генетического аппарата клетки зависит также от индивидуальных особенностей, определяемых генами биотрансформации ксенобиотиков. Возможно проявление комутагенности, т. е. воздействия веществ, не обладающих мутагенными свойствами, но способными усиливать эффекты мутагенов; синергизма – способности одних веществ усиливать свойства других. Это особенно важно для лекарств, так как многие из них, действуя на различные рецепторы, регулируют ионные токи, влияют на соотношение про- и антиоксидантных процессов, влияют на систему гомеостаза, участвующую в поддержании стабильности наследственного аппарата. Нельзя исключить комутагенный эффект и эффект синергизма при комбинированном использовании двух и более фармакотерапевтических веществ, тем более в условиях загрязнения окружающей среды различными экотоксикантами. В организм человека с пищей, водой, воздухом и через кожу постоянно попадают средовые мутагенные соединения, при этом уровень спонтанного мутагенеза редко превышает 1-2%, что обусловлено наличием эффективных эндогенных защитных систем (Бочкова Н.П., 1972-2012; Раппопорт И.А., 1993; Дурнев А.Д. и соавт., 2003-2011; Засухина Г.Д., 2011).

Стандартный протокол исследований, принятый в России предлагает следующий набор тестов: учет хромосомных aberrаций или микроядер в клетках костного мозга млекопитающих; учет генных мутаций с использованием в качестве тест-объекта микроорганизмов (тест Эймса) или дрозофилы. Перед второй фазой клинических испытаний изучается способность лекарственного препарата индуцировать мутации в зародышевых клетках мышей (доминантный летальный тест). При отсутствии мутагенной активности клинические испытания продолжаются. На заключительных этапах клинических испытаний исследуется уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови людей, принимавших исследуемый препарат.

Малое число хромосом, высокая плодовитость, короткий жизненный цикл и возможность развития на искусственных агарсодержащих средах делают *Drosophila melanogaster* незаменимым объектом для генетических исследований. Недостаток теста Эймса в отсутствии процессов метаболической активации и детоксикации, характерной для млекопитающих. Предпочтение исследованиям костного мозга млекопитающих отдаётся в связи с высокой пролиферативной активностью клеток костного мозга и простотой приготовления препаратов. Полученные на клетках костного мозга млекопитающих данные с высокой степенью вероятности можно экстраполировать на человека (Дурнев А.Д. и соавт., 2000-2011; Хабриев Р.У., 2005; Красовский Г.Н. и соавт., 2009).

Выявление генотоксического влияния препаратов, в особенности биологически-активных веществ, для которых тестирование на генотоксичность не является обязательным, при помощи разных тест-систем и разных методик позволит избежать нежелательных последствий при их применении. Особенно актуально изучение влияния лекарственных препаратов и их сочетаний в условиях загрязнения окружающей среды экотоксикантами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1.ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

2.1.1. Методика учета доминантных леталей в тест-системе *Drosophila melanogaster* (Шварцман П.Я., 1991; Ревазова Ю.А., 2001-2009)

Drosophila melanogaster – плодовая муха, принадлежит к семейству *Drosophilidae* из отряда *Diptera*. Относится к насекомым с полным превращением – в своём развитии проходит стадии яйца, личинки, куколки и имаго. В лабораторных условиях при температуре 24-26° С цикл развития от яйца до взрослой мухи равен приблизительно 10 суткам. Продолжительность жизни с момента вылупления её из куколки в лабораторных условиях равна 3-4 неделям.

В работе использована модифицированная методика учета доминантных леталей Шварцмана П.Я. (1991) и Ревазовой Ю.А. (2001-2009). Использована дикая линия *Drosophila melanogaster* D-32, являющаяся общепризнанной моделью по изучению генотоксических эффектов различных химических веществ, включая фармакологические препараты. Данная тест-система позволяет учесть выход доминантных леталей, индуцированных различными агентами. Сущность исследований заключается в выявлении индуцированных генетических изменений, возникающих в процессе гаметогенеза и приводящих организм к гибели на разных стадиях эмбриогенеза. После воздействия на самцов мутагеном блокируется репликация ДНК, нарушается работа митохондрий, в результате, регистрируются ранние эмбриональные летали, проявляющиеся через 24 часа после спаривания желтыми яйцами. Крупные хромосомные aberrации ведут к нарушениям на стадиях дифференциации тканей и фенотипически представлены коричневыми яйцами (поздние эмбриональные летали) (Шварцман П.Я., 1991; Ревазова Ю.А., 2001-2009)*.

* Благодарим доктора биологических наук, профессора Л.В. Чопикашвили и сотрудников медико-генетического отдела ФГБУН ИБМИ за консультацию и помощь в проведении цитогенетических исследований.

Схема эксперимента

В работе исследовано влияние мелатонина и фитококтейля «FK-RS» и их сочетаний на репродуктивную, физиологическую активность, соотношение полов и динамику летальности *Drosophila melanogaster*. В каждой серии эксперимента 50 самцов *Drosophila melanogaster* обрабатывали исследуемым препаратом путём добавления его в 5% раствор сахарозы, используемый в качестве питательной среды. Через 3-10 суток (в разных вариантах эксперимента) обработанных самцов скрещивали с 50 интактными виргинными самками (всего 3300 *Drosophila melanogaster*). Через 2 дня подсчитывали отложенные яйца. Через неделю определяли высоту подъема личинок, для чего условно разделяли емкости, в которых они находились на 3 зоны по 3 см. Личинки, поднявшиеся только в пределах первой зоны, обозначали низкоактивными, второй зоны – среднеактивными и третьей зоны – высокоактивными, т. к. они способны продвигаться на более дальнее расстояние. Определяли динамику летальности, соотношение полов и коэффициент плодовитости.

Для негативного контроля в течение 3, 6, 9 и 10 суток в четырех группах интактных мух изучали плодовитость, летальность, физиологическую активность и соотношение полов. В качестве позитивного контроля одну группу мух обрабатывали раствором соли кадмия Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы в течение 3 суток. Изучали влияние 0,75 и 3 мг синтетического аналога мелатонина из расчета на 100 г сахарозы (0,004 мг и 0,001 мг) в течение 3 и 7 суток. Для фитококтейля «FK-RS» выбрали дозы 0,0002 мл/100 г, 0,002 мл/100 г, 0,02 мл/100 г сахарозы и исследовали его влияние на плодовитость, летальность и физиологическую активность при воздействии в течение 3 суток. Изучалось влияние мелатонина, фитококтейля и кадмия при разной последовательности воздействия.

Поставлено 33 серии эксперимента:

1. мелатонин 0,001 мг/100 г сахарозы (3 суток);
2. мелатонин 0,004 мг/100 г сахарозы (3 суток);

3. мелатонин 0,001 мг/100 г сахарозы (7 суток);
4. мелатонин 0,004 мг/100 г сахарозы (7 суток);
5. мелатонин 0,001 мг/100 г (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
6. мелатонин 0,004 мг/100 г (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
7. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,001 мг/100 г сахарозы (4-6 сутки);
8. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,004 мг/100 г сахарозы (4-6 сутки);
9. мелатонин 0,001 мг/100 г (7 суток) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (8-10 сутки);
10. мелатонин 0,004 мг/100 г сахарозы (7 суток) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (8-10 сутки);
11. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,001 мг/100 мг сахарозы (4-10 сутки);
12. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,004 мг/100 мг сахарозы (4-10 сутки);
13. фитококтейль 0,0002 мл/100 г сахарозы (3 суток);
14. фитококтейль 0,002 мл/100 г сахарозы (3 суток);
15. фитококтейль 0,02 мл/100 г сахарозы (3 суток);
16. фитококтейль 0,0002 мл/100 г (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
17. фитококтейль 0,002 мл/100 г (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
18. фитококтейль 0,02 мл/100 г (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
19. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,0002 мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);

20. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
21. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
22. фитококтейль 0,002 мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,001 мг/100 г сахарозы (4-6 сутки);
23. фитококтейль 0,002 мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,004 мг/100 г сахарозы (4-6 сутки);
24. мелатонин 0,001 мг/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
25. мелатонин 0,004 мг/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г сахарозы (4-6 сутки);
26. мелатонин 0,001 мг/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (7-9 сутки);
27. мелатонин 0,004 мг/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (7-9 сутки);
28. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,001 мг/100 г (4-6 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г сахарозы (7-9 сутки);
29. Cd (II) 10^{-7} моль /100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,004 мг/100 г (4-6 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г сахарозы (7-9 сутки);
30. фитококтейль 0,002 мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,001 мг/100 г (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/ 100 г сахарозы (7-9 сутки);
31. фитококтейль 0,002 мл/100 г (1-3 сутки) + мелатонин 0,004 мг/100 г (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл /100 г сахарозы (7-9 сутки);
32. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г (4-6 сутки) + М 0,001мг/100 г сахарозы (7-9 сутки);
33. Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г (1-3 сутки) + фитококтейль 0,002 мл/100 г (4-6 сутки) + мелатонин 0,004 мг/100 г сахарозы (7-9 сутки).

Все данные вносились в таблицы. Результаты эксперимента обрабатывали статистическим методом по t-критерию Стьюдента (при уровне вероятности $p < 0,05$), рассчитанному по отношению к негативному или позитивному контролю.

2.1.2. Методика культивирования клеток костного мозга крыс (Ford C., Hamerton S., 1956)

Состояние кариотипа экспериментальных животных (крысы, хомячки, мыши и др.) используется в качестве тест-системы для определения канцерогенности, мутагенности исследуемых новых веществ. На клетках костного мозга испытываются генетические последствия применения лекарственных препаратов, добавок, используемых в пищевой промышленности, пестицидов и др. Ценность данной методики в том, что полученные на клетках костного мозга млекопитающих данные с высокой степенью вероятности можно экстраполировать на человека (Хабриев Р.У., 2005; Красовский Г.Н. и соавт., 2009; Ford C. et al., 1956).

Схема эксперимента

Эксперименты проводили на крысах линии *Wistar* по методике Форда С. и Хамертона С. (1956). Кариотип крысы 21 пара хромосом. Проведено 26 серий эксперимента (табл. 13-15). В каждой серии обрабатывали 5 животных (всего 130 самцов крыс) весом 180-200 грамм. Животные содержались при 12-часовом световом режиме в условиях свободного доступа к воде и пище. Препараты вводились через зонд.

Для негативного контроля исследовали группу, состоящую из пяти интактных крыс. В качестве позитивного контроля одну группу крыс в течение 3 дней обрабатывали Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг. Для мелатонина выбрали дозы, исходя из терапевтической – 0,04 мг/кг и рекомендованной в качестве адаптогена – 0,01 мг/кг, для фитококтейля «FK-RS» в предварительных экспериментах подобрана доза 0,2 мл/кг.

Поставлено 26 серий эксперимента:

1. мелатонин 0,01 мг/кг (3 суток);
2. мелатонин 0,04 мг/кг (3 суток);
3. мелатонин 0,04 мг/кг (7 суток);
4. мелатонин 0,01 мг/кг (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (4-6 сутки);
5. мелатонин 0,04 мг/кг (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (4-6 сутки);
6. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,01 мг/кг (4-6 сутки);
7. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,04 мг/кг (4-6 сутки);
8. мелатонин 0,01 мг/кг (1-7 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (8-10 сутки);
9. мелатонин 0,04 мг/кг (1-7 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (8-10 сутки);
10. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,01 мг/кг (4-10 сутки);
11. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,04 мг/кг (4-10 сутки);
12. фитококтейль 0,2 мл/кг (3 суток);
13. фитококтейль 0,2 мл/кг (1-3 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл (4-6 сутки);
14. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + фитококтейль 0,2 мл/кг (4-6 сутки);
15. мелатонин 0,01 мг/кг (1-3 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (4-6 сутки);
16. мелатонин 0,04 мг/кг (1-3 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (4-6 сутки);
17. фитококтейль 0,02 мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,01 мг/кг (4-6 сутки);
18. фитококтейль 0,02 мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,04 мг/кг (4-6 сутки);
19. мелатонин 0,01 мг/кг (1-3 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (7-10 сут);
20. мелатонин 0,04 мг/кг (1-3 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (7-9 сутки);
21. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,01 мг/кг (4-6 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (7-9 сутки);
22. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,04 мг/кг (4-6 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (7-9 сутки);
23. фитококтейль 0,02 мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,01 мг/кг (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (7-9 сутки);

24. фитококтейль 0,02 мл/кг (1-3 сутки) + мелатонин 0,042 мг/кг (4-6 сутки) + Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (7-9 сутки);
25. Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (1-3 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (4-6 сутки) + мелатонин 0,01мг/кг (7-9 сутки);
26. Cd (II) 10^{-7} моль (1-3 сутки) + фитококтейль 0,02 мл/кг (4-6 сутки) + мелатонин 0,04 мг/кг (7-9 сутки).

Во всех экспериментах оценивали количество клеток костного мозга с хромосомными повреждениями (кластогенный эффект) путем микроскопического анализа препаратов, приготовленных по общепринятой методике (Ford C. et al, 1956): за два часа до забоя животного для блокировки фаз митоза вводили колхицин 0,04% (7,5 мл/кг веса животного). Животных забивали, изымали бедренные кости, отсекали эпифизы. Для предупреждения наложения хромосом использовали гипотонический раствор KCl (0,55%). Вымывали костный мозг в пробирки. Пробирки помещали в термостат при температуре 38° С на 10 мин. Фиксацию и приготовление препаратов хромосом осуществляли по стандартной методике. Приготовленные препараты костного мозга окрашивали азур-эозином по Романовскому. Цитогенетический анализ препаратов костного мозга проводили на световом микроскопе марки Eupoval под иммерсией при увеличении 10x100. Проанализировали 17455 метафазных пластинок в экспериментальных и 1340 в контрольных группах (от каждого животного от 120 до 180 метафазных пластинок). Результаты эксперимента обрабатывали статистическим методом по t-критерию Стьюдента (при уровне вероятности $p < 0,05$), рассчитанному по отношению к негативному или позитивному контролю*.

* Благодарим доктора биологических наук, профессора Л.В. Чопикашвили и сотрудников медико-генетического отдела ФГБУН ИБМИ за консультацию и помощь в проведении цитогенетических исследований.

2.1.3. Методика культивирования лимфоцитов периферической крови человека (Бочков Н.П., 1972-2012)

Культура лимфоцитов человека является одной из обязательных тест-систем при оценке влияния мутагенных факторов окружающей среды. В ходе эксперимента была использована методика культивирования лимфоцитов периферической крови человека (Бочков Н.П., 1972-2012). Изучены цитогенетические показатели студентов-медиков Северо-Осетинской государственной медицинской академии в возрасте 19-22 лет (38 волонтеров ♀). На каждого человека заполняли анкету, включавшую данные о возрасте, вредных привычках, болезнях, приеме лекарств, рентгенодиагностических процедурах в течение полугода, предшествовавшего цитогенетическому обследованию. В лаборатории делали забор крови из локтевой вены. Кровь культивировали в питательной среде, состоящей из 85% среды-Игла и среды-199, взятых в равных частях, 15% сыворотки крупного рогатого скота и 0,1 мл биостимулятора фитогемаглютинаина на 10 мл питательной среды, из расчета: 5 мл среды на 1 мл плазмы при температуре 37° С. Фиксацию культур проводили после 72 ч культивирования. За 2 ч до окончания культивирования вводили 100 мкл колхицина в концентрации 0,05 мкг/мл. Дальнейшую обработку лимфоцитов проводили по общепринятой методике: гипотонизация 0,55% раствором KCl, фиксация смесью этанола и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1, раскапывание клеточной суспензии на охлажденные обезжиренные предметные стекла. Рутинную окраску хромосом проводили красителем Гимза, приготовленным на фосфатном буфере. Препараты анализировали с помощью микроскопа марки Eupoval при увеличении 10x100. Отбор метафазных пластинок осуществляли с учетом следующих требований: цельность метафазной пластинки, четкость окраски, отсутствие наложений хромосом, средняя степень конденсации, обособленность метафазных пластинок друг от друга. У каждого индивида было исследовано 160-180 метафазных пластинок. Проанализировано 1805 метафазных пластинок в контрольной группе при первом обследовании, 1724 при повторном исследовании. В экспери-

ментальной группе 1488 метафазных пластинок при первом обследовании и 1663 метафазных пластинок после приема мелатонина. При анализе регистрировали все aberrации хроматидного и хромосомного типов согласно рекомендациям Бочкова Н.П. (1972). Результаты эксперимента обрабатывали статистическим методом по t-критерию Стьюдента (при уровне вероятности $p < 0,05$) *.

2.2. ХРОНОМЕДИЦИНСКИЕ МЕТОДЫ

2.2.1. Косинор-анализ, ауторитмометрия

Методом ауторитмометрии путем семикратных суточных измерений (7.00, 10.00, 13.00, 16.00, 19.00, 22.00, 1.00) на протяжении трех суток изучали биологические ритмы интегральных показателей сердечно-сосудистой системы (систолического, диастолического давления, пульса), обмена веществ (аксиллярной температуры) и чувства времени и пространства. Для изучения восприятия времени и пространства пользовались серией тестов: отмеривание заданного интервала времени по длительности «индивидуальной минуты» (ИМ), отмеривание заданного интервала пространства – единицей отмеривания пространства – «индивидуальный дециметр» (ИД) проводили при открытых и закрытых глазах. Показатели вносились обследуемыми в хронокарты (приложение 1). Полученные данные были обработаны с помощью компьютерной программы «Rhythm» (косинор-анализ ритмов с неизвестным периодом при неравноотстоящих наблюдениях). Проанализировали достоверные (при $p = 0,9-1,00$) ритмы по четырём параметрам: мезор, амплитуда, акрофаза, период (Асланян Н.Л., 1985). Проведён статистический хроноанализ с вычислением средних величин мезора, акрофазы, амплитуды, периода и достоверности по группе.

* Благодарим доктора биологических наук, профессора Л.В. Чопикашвили и сотрудников медико-генетического отдела ФГБУН ИБМИ ВНИЦ РАН за консультацию и помощь в проведении цитогенетического обследования студентов-медиков.

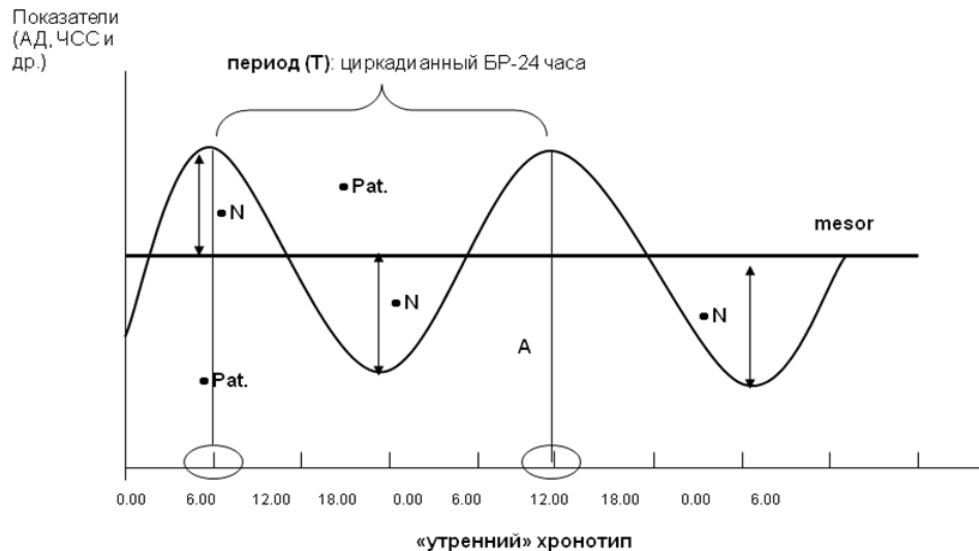


Рисунок 1. Синусоида ритма изучаемого показателя

- М – «мезор» – среднесуточный уровень изучаемого показателя;
- А – «акрофаза» – время максимального отклонения показателя от мезора ходе суток по оси времени;
- А – «амплитуда» – величина размаха отклонений по вертикальной оси от среднесуточного уровня (N– норма, Pat. – патология)
- Т – «период ритма» – промежуток времени, в течение которого изменяющаяся величина совершает полный цикл своего изменения;
- Р – достоверность (ритм считается достоверным при $p=0,9-1,00$)

2.2.2. Исследование пространственно-временной организации студентов-медиков («индивидуальная минута», «индивидуальный дециметр») (Романов Ю.А., 2005)

Субъективная оценка длительности интервалов времени и пространства чётко коррелирует с адаптивными возможностями организма и зависит от различных внутренних и внешних факторов. Нарушение субъективного определения длительности временных и пространственных интервалов свидетельствует об ухудшении адаптации человека к условиям среды и проявляется снижением адаптивной ёмкости функциональных систем и доклиническими нарушениями здоровья. Для изучения восприятия времени подсчитывалась длительность «индивидуальной минуты», для определения восприятия пространства определялся «индивидуальный дециметр» (Моисеева Н.И. и соавт., 1981; Мельникова С.Л. и соавт., 2004; Романов Ю.А., 2005).

Методика определения «индивидуальной минуты».

Обследуемый субъективно определял отрезок времени длительностью в 1 минуту фиксируя стартовое и финишное время секундомером, учитывая степень точности определения длительности заданного интервала времени. Данный тест используется для диагностики психоэмоционального состояния: укорочение длительности «индивидуальной минуты» свидетельствует о повышении тревожности человека, чрезмерном эмоциональном напряжении, депрессивном состоянии, удлинение – о преобладании тормозных процессов.

Методика определения «индивидуального дециметра»

Для изучения восприятия пространства использована единица отмеривания пространства – «индивидуальный дециметр», изображаемая обследуемым в виде линии на бумаге в течение произвольного времени и измеряемая с помощью линейки. Тестирования проводили при открытых и закрытых глазах через каждые 3 часа (с 7.00 ч до 1.00 ч) в течение 3 суток. Показатели «индивидуальной минуты» и «индивидуального дециметра» вносились в хронокарты (приложение 1) и обрабатывались с помощью компьютерной программы «Rhythm».

2.2.3. Оценка хронотипа пациентов по анкете Эстберга (Ostberg O., 1976; Степанова С.И., 2000)

Исследование позволяет определить варианты генетически детерминированных внутренних свободно текущих ритмов, независящих от внешних условий жизни – *хронотип* пациента, представляющий околосуточную динамику показателей, характеризующий отношение максимума работоспособности организма к периоду суток, являющийся важной составляющей биоритмологического статуса. Различия в ритме работоспособности обуславливаются особенностями гормональной и психической сфер организма.

Анкета Эстберга состоит из 21 вопроса (приложение 2). После заполнения анкета анализируется и по сумме баллов определяется хронотип обследуемого. По результатам анкетирования обследуемые распределяются на пять хро-

нотипов: четко выраженный утренний, слабо выраженный утренний, индифферентный (независимый) тип, слабо выраженный вечерний, четко выраженный вечерний тип (Степанова С.И., 2000).

2.3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

2.3.1. Тест «САН» (самочувствие, активность, настроение) по методике Доскина В.А. и Лаврентьевой Н.А. (1991)

Тест «САН» основан на принципе отдельной оценки обследуемым своего самочувствия, активности и настроения, путем сопоставления своего субъективного состояния на данный момент времени с полярными вербальными характеристиками этим категориям.

При тестировании заполнялись бланки (приложение 3) с 9 парами слов (упрощенный вариант) противоположного значения, отражающими различные особенности субъективного состояния человека: три пары слов, характеризующие самочувствие, три пары – активность и три пары – настроение. Между парами слов проставлены цифры – оценочные баллы (от 3 до –3), отмечаемые обследуемым и точнее отражающие его состояние в момент обследования. В дальнейшем рассчитывались средние значения для показателей каждой категории. При анализе результатов исследовались абсолютные величины оценки самочувствия, активности и настроения, соотношения между ними и динамика в ходе исследования (Доскин В.А. и соавт., 1991).

2.4. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Результаты исследования интерпретировали с помощью электронных таблиц Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica 10.0 с использованием t-критерия Стьюдента, вычислением средней арифметической (M), ошибки средней (m) и коэффициента достоверности (p). Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа использован коэффициент корреляции Спирмена (Петри А. и соавт., 2002).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние мелатонина и фитококтейля на летальность, репродуктивную и физиологическую активность *Drosophila melanogaster*

Методика учёта доминантных леталей в тест-системе *Drosophila melanogaster* позволяет выявить спонтанные и индуцированные различными факторами генетические изменения, возникающие в процессе гаметогенеза и приводящие организм к гибели на разных стадиях эмбриогенеза. Результаты исследования влияния мелатонина, синтетического аналога гормона эпифиза, фитококтейля и их комплексов на репродуктивную, физиологическую активность, соотношение полов и на динамику учета летальности *Drosophila melanogaster* представлены в таблицах 1-12 и на рисунках 2-14.

Для контроля четыре группы мух исследовали параллельно с экспериментальными. Вычислили среднее число яиц в этих группах – 344,0 (табл. 2); процент ранних и поздних доминантных леталей в контрольной группе – $0,8 \pm 0,5\%$, из них 0,7% желтых яиц и 0,1% коричневых яиц (табл. 1-2). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*: 58,5% низкоактивных личинок, 31,4% среднеактивных и 10,1% высокоактивных личинок (табл. 3); коэффициент соотношения полов (соотношение самцов и самок) – 0,9 (табл. 4).

В группе мух, обработанных для позитивного контроля Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы, отложено на 16,0% меньше чем в группе негативного контроля яиц – 289 (табл. 2), достоверно ($p < 0,1$) увеличился уровень доминантных леталей, он составил $2,4 \pm 0,9\%$ (табл. 1), из них 2,1% белых яиц и 0,35% желтых яиц (табл. 2); физиологическая активность личинок значительно снизилась: 72,3% низкоактивных, 27,7% среднеактивных, высокоактивных в этой группе не было (табл. 3); коэффициент соотношения полов – 1,3, коэффициент плодовитости снизился и составил – 0,8 (табл. 4). Дозировка Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы является достаточной для подтверждения мутагенного статуса Cd (II) и может служить позитивным контролем в исследованиях по выявлению анти-

мутагенного эффекта любых химических веществ, фармакологических препаратов, в том числе, мелатонина и фитококтейля.

Результаты исследований тех групп мух, которые обрабатывались мелатонином или фитококтейлем или их комплексом, сравнивались с результатами, полученными в контрольной группе (негативный контроль). Результаты исследования мух, обработанных $\text{Cd (II)} 10^{-7}$ моль мл/100 г сахарозы, в сочетании с одним из препаратов или их комплексом сопоставлялись с позитивным контролем (мухи, обработанные $\text{Cd (II)} 10^{-7}$ моль мл/100 г сахарозы).

Учет доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

В группе мух, обработанных мелатонином 0,001 мг/100 г сахарозы в течение 3 суток коэффициент плодовитости увеличился до 1,3 (табл. 4, рис. 2) по отношению к контрольной группе. Отложено 460 яиц. Жёлтых и коричневых яиц нет (табл. 1-2, рис. 3). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* в этой группе выше, чем в контрольной: 33,0% низкоактивных, 57,0% среднеактивных и 10,0% высокоактивных (табл. 3, рис. 4). Коэффициент соотношения полов (соотношение самцов и самок) – 1,1 (табл. 4).

При использовании мелатонина 0,004 мг/100 г сахарозы в течение 3 суток отложено 333 яйца (табл. 1), коэффициент плодовитости – 1,0 (табл. 4, рис. 2). В этой группе нет желтых и коричневых яиц (табл. 2, рис. 3). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*: 69,4% низкоактивных, 22,5% среднеактивных и 8,1% высокоактивных (табл. 3, рис. 4). Коэффициент соотношения полов – 0,9 (табл. 4).

При изменении длительности воздействия мелатонином 0,001 мг/100 г сахарозы до 7 суток коэффициент плодовитости – 0,8 (табл. 4, рис. 2), отложено 280 яиц (табл. 2). Процент доминантных летелей (желтых и коричневых яиц) – $0,7 \pm 0,5$ (табл. 1, рис. 3). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* в этой группе выше: 65,5% низкоактивных, 26,6% среднеактивных

и 7,9% высокоактивных (табл. 3, рис. 4). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* – 1,0 (табл. 4).

При воздействии мелатонином в дозе 0,004 мг /100 г сахарозы в течение 7 суток коэффициент плодовитости – 1,1 (табл. 4, рис. 2), в этой группе отложено 370 яиц (табл. 1-2). Процент доминантных леталей ниже, чем в негативном контроле и составляет $0,5 \pm 0,4$ (табл. 1, рис. 3). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к негативному контролю: 10,3% низкоактивных, 64,2% среднеактивных и 25,5% высокоактивных (табл. 3, рис. 4). Коэффициент соотношения полов – 1,1 (табл. 4).

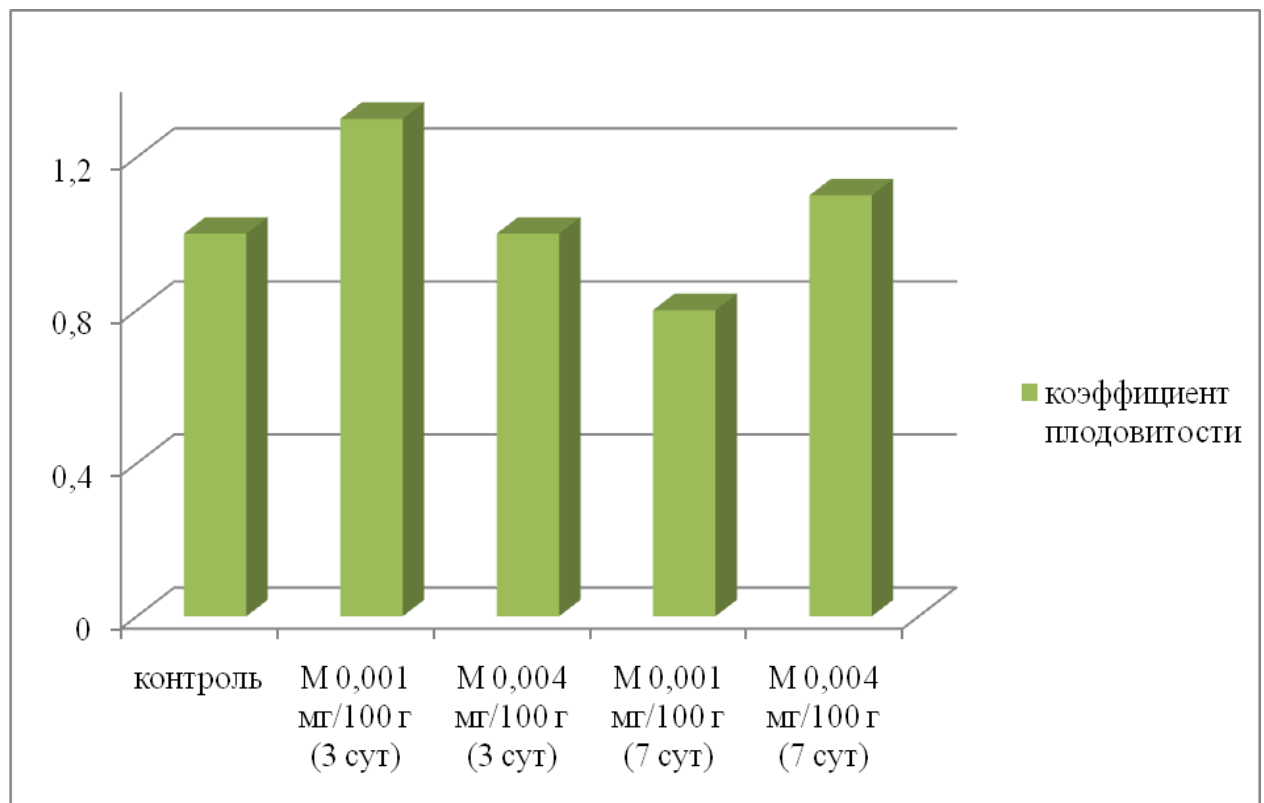


Рисунок 2. Коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

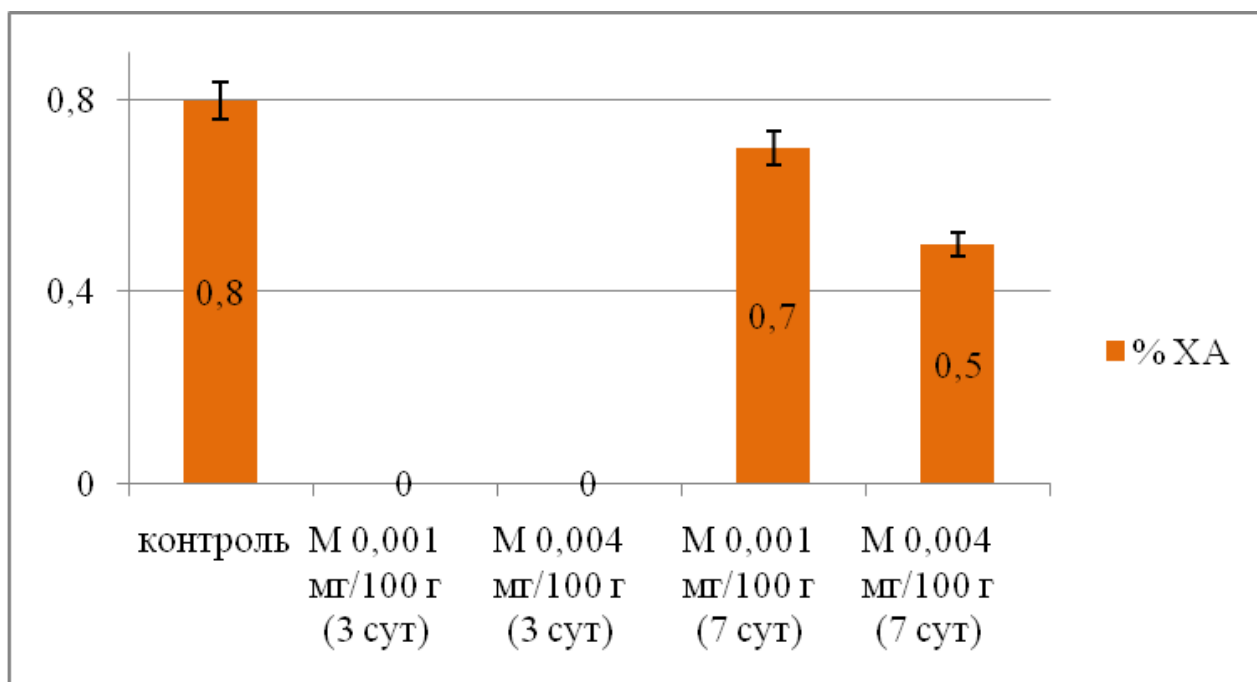


Рисунок 3. Процент доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

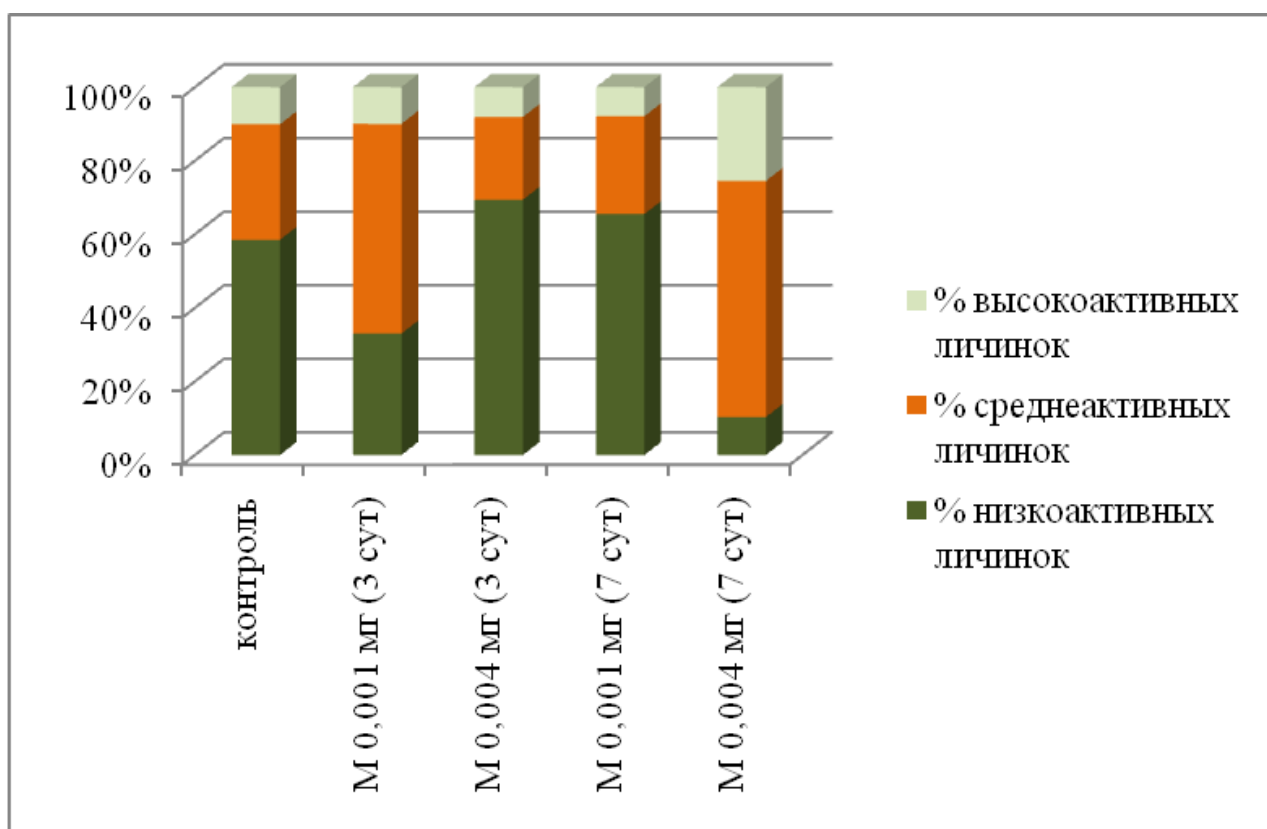


Рисунок 4. Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

Снижение процента ранних и поздних доминантных леталей, увеличение физиологической активности личинок *Drosophila melanogaster*, коэффициента соотношения полов позволяют утверждать, с высокой долей вероятности, что в исследуемых концентрациях (0,001 мг/100 г и 0,004 мг/ 100 г сахарозы) мелатонин не проявляет кластогенных свойств, напротив, снижает уровень спонтанного мутирования в популяции плодовых мушек. Чёткой зависимости «доза-эффект» и «время-эффект» в диапазоне исследуемых концентраций при воздействии в течение 3 и 7 суток не прослеживается.

Учет доминантных леталей *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином и кадмием

При воздействии мелатонином в дозе 0,001 мг/100 г сахарозы в течение 3 суток, с последующей обработкой Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы в течение 3 суток коэффициент плодовитости – 0,8 (табл. 4), в этой группе отложено 272 яйца (табл. 1-2). Процент ранних и поздних доминантных леталей (жёлтых и коричневых яиц) ниже, чем в позитивном контроле и составляет $0,7 \pm 0,5$ (табл. 1). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к позитивному контролю: 59,3% низкоактивных, 26,7% среднеактивных и 14,0% высокоактивных (табл. 3). Коэффициент соотношения полов – 1,1 (табл. 4).

При такой же последовательности воздействия мелатонином в дозе 0,004 мг/100 г сахарозы коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* значительно увеличился по отношению к позитивному контролю до 1,7 (табл. 4), в этой группе отложено 590 яиц (табл. 1-2). Процент ранних и поздних доминантных леталей ниже, чем в позитивном контроле и составляет $0,4 \pm 0,2$ (табл. 1). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к позитивному контролю: 34,5% низкоактивных, 37,9% среднеактивных и 27,6% высокоактивных (табл. 3). Коэффициент соотношения полов – 1,1 (табл. 4).

При воздействии Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) и мелатонином 0,001 мг/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* значительно выше, чем в группе позитивного контроля (2,0) (табл. 4), в этой группе отложено 704 яйца (табл. 1-2). Процент ранних и поздних доминантных летелей достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в позитивном контроле, он составляет $0,9 \pm 0,3$ (табл. 1). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* повысилась по отношению к позитивному контролю: 64,8% низкоактивных, 21,4% среднеактивных и 13,8% высокоактивных (табл. 3). Коэффициент соотношения полов – 1,0 (табл. 4).

При воздействии Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) и 0,004 мг мелатонина / 100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости выше, чем в группе позитивного контроля (1,6) (табл. 4), отложено 548 яиц (табл. 1-2). Процент ранних и поздних доминантных летелей ниже, чем в позитивном контроле и составляет $1,5 \pm 0,5$ (табл. 1). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* выше, чем в группе позитивного контроля: 48,9% низкоактивных, 45,2% среднеактивных и 5,9% высокоактивных (табл. 3). Коэффициент соотношения полов – 1,0 (табл. 4).

При воздействии мелатонином в дозе 0,001 мг/100 г сахарозы в течение 7 суток, с последующей обработкой Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы в течение 3 суток коэффициент плодовитости увеличился до 1,9 (табл. 4, рис. 5), в этой группе отложено 641 яйцо (табл. 1-2). Процент ранних и поздних доминантных летелей ниже, чем в позитивном контроле, он составляет $1,7 \pm 0,5$ (табл. 1, рис. 6). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к позитивному контролю: 62,2% низкоактивных, 24,1% среднеактивных и 13,7% высокоактивных (табл. 3). Коэффициент соотношения полов – 1,2 (табл. 4).

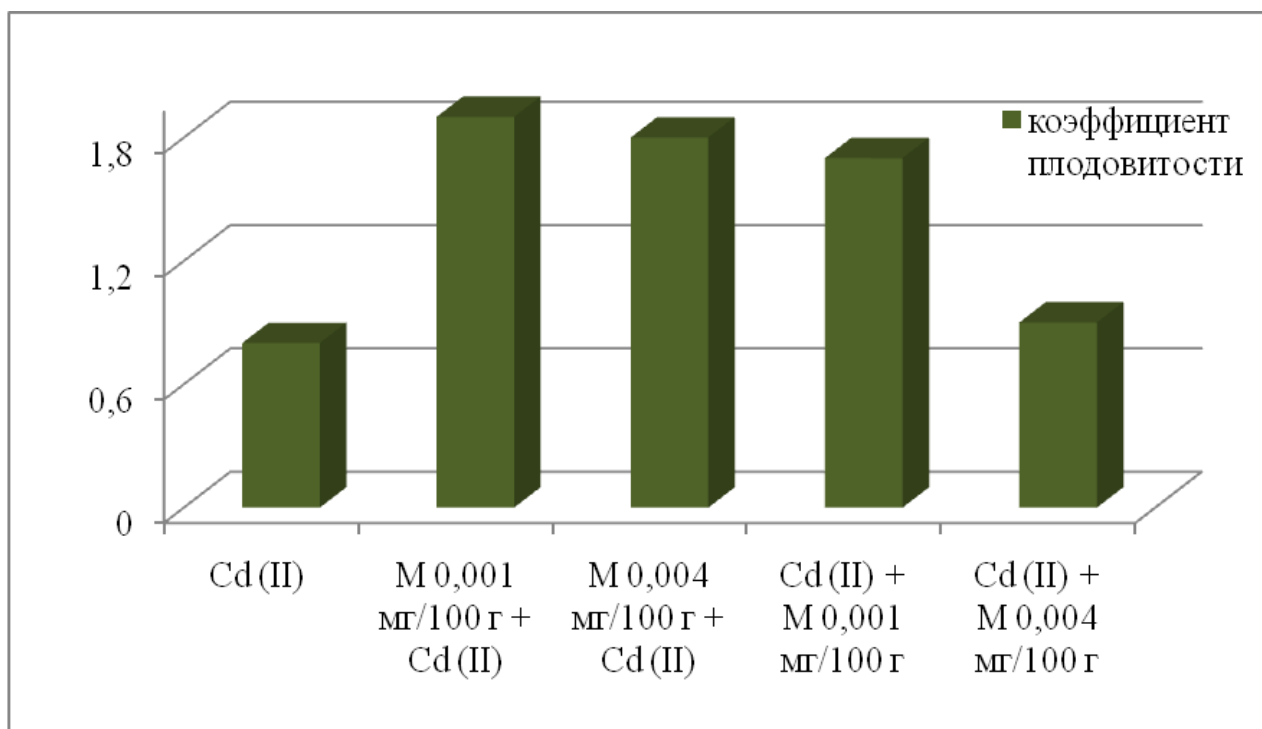


Рисунок 5. Коэффициент плодovitости *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином в течение 7 суток и Cd (II)

При той же последовательности воздействия мелатонином в дозе 0,004 мг/100 г сахарозы в течение 7 суток коэффициент плодovitости *Drosophila melanogaster* – 1,8 (табл. 4, рис. 5), в этой группе отложено 598 яиц (табл. 1-2). Процент ранних и поздних доминантных леталей достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в позитивном контроле, он составляет $0,7 \pm 0,3$ (табл. 1, рис. 6). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к позитивному контролю, в этой группе меньше всего низкоактивных личинок – 9,4%, 38,1% среднеактивных и больше, чем в других группах высокоактивных – 52,5% (табл. 3). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* – 1,0 (табл. 4).

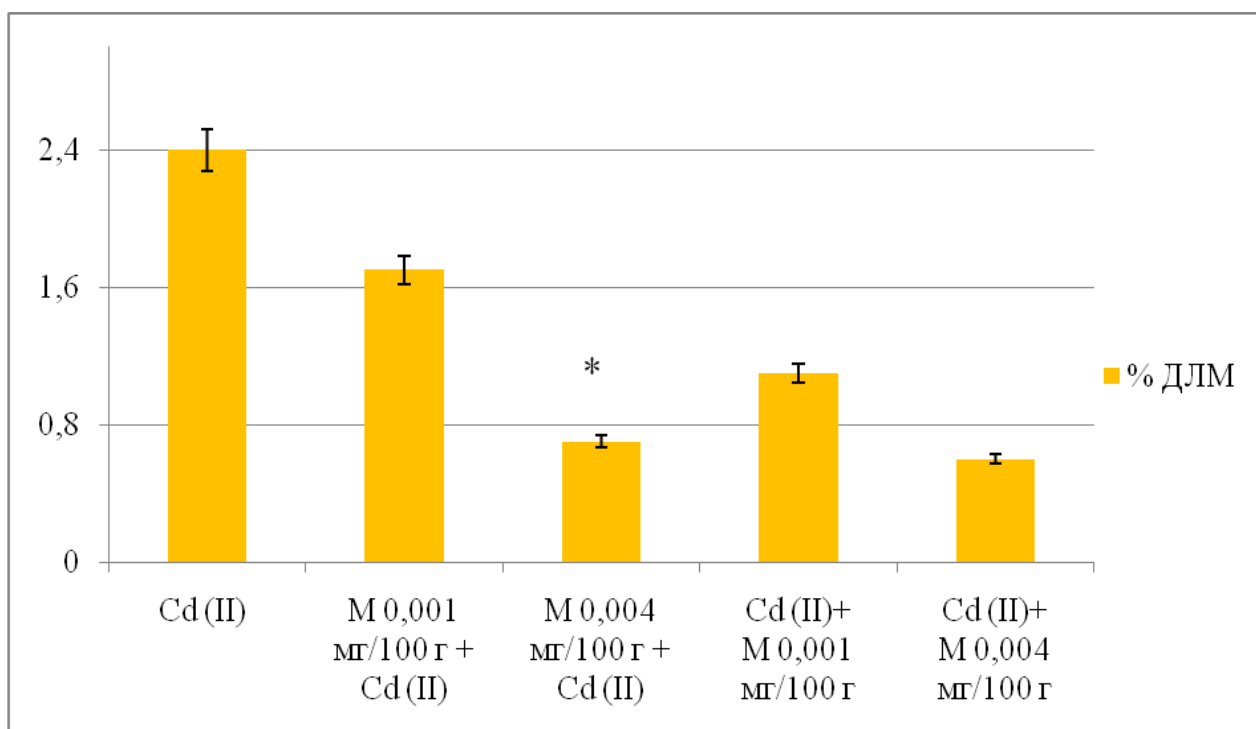


Рисунок 6. Процент доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином (7 суток) и Cd (II) (3 суток) (* – $p < 0,05$)

При воздействии Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) и мелатонином 0,001 мг/100 г сахарозы в течение 7 суток коэффициент плодовитости выше, чем в группе позитивного контроля (1,7) (табл. 4, рис. 5), отложено 568 яиц (табл. 1-2). Процент ранних и поздних доминантных летелей ниже, чем в группе позитивного контроля, он составляет $1,1 \pm 0,4$ (табл. 1, рис. 6). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* выше, чем в группе позитивного контроля: 42,0% низкоактивных, 45,6% среднеактивных и 12,4% высокоактивных (табл. 3). Коэффициент соотношения полов – 1,2 (табл. 4).

При той же последовательности воздействия мелатонином в дозе 0,004 мг/100 г сахарозы в течение 7 суток коэффициент плодовитости – 0,9 (табл. 4, рис. 5), в этой группе отложено 318 яиц (табл. 1-2). Процент доминантных летелей ниже, чем в позитивном контроле, он составляет $0,6 \pm 0,4$ (табл. 1, рис. 6). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к позитивному контролю, в этой группе 36,7% низко-

активных личинок, 55,7% среднеактивных и высокоактивных – 7,6% (табл. 3). Коэффициент соотношения полов – 1,0 (табл. 4).

Снижение процента ранних и поздних доминантных летелей (желтых и коричневых яиц), увеличение плодовитости, физиологической активности личинок и соотношения полов *Drosophila melanogaster* подтверждают, что мелатонин в исследуемых концентрациях (0,001 мг/100 г; 0,004 мг/100 г сахарозы) при воздействии в течение 3 и 7 суток не проявляет комутагенной активности в отношении стандартного мутагена кадмия и подавляет индуцированный солями тяжёлых металлов (кадмием) мутагенез в популяции плодовых мушек. Чёткой зависимости «время-эффект» и «доза-эффект» не прослеживается. Достоверных различий при изменении последовательности воздействия мелатонином и кадмием нет. Генопротекторный эффект мелатонина связали с антиоксидантными свойствами гормона (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Рапопорт С.И., 2009-2012; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Пикалова Л.В. и соавт., 2010-2011; Джериева И.С. и соавт., 2012; Митчиев А.К. и соавт., 2012; Reiter R.J., 2007-2010).

Учёт доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем

При воздействии фитококтейлем 0,0002мл / 100 г сахарозы (доза, меньше рекомендованной в качестве адаптогена, в десять раз) в течение 3 суток коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,4 (табл. 8, рис. 7), в этой группе отложено 480 яиц (табл. 5-6). Процент доминантных летелей ниже, чем в негативном контроле, он составляет $0,6 \pm 0,4$ (табл. 5). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к негативному контролю: 50,5% низкоактивных, 43,4% среднеактивных и 6,1% высокоактивных (табл. 7, рис. 8). Коэффициент соотношения полов – 1,2 (табл. 8).

При воздействии фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы (доза, рекомендованная в качестве адаптогена) в течение 3 суток коэффициент плодовитости – 2,9 (табл. 8, рис. 7), в этой группе отложено 999 яиц (табл. 5-6). Процент доми-

нантных леталей ниже, чем в группе негативного контроля ($0,6 \pm 0,2$) (табл. 5). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к негативному контролю: 39,3% низкоактивных, 46,9% среднеактивных и 13,8% высокоактивных (табл. 7, рис. 8). Коэффициент соотношения полов – 1,1 (табл. 8).

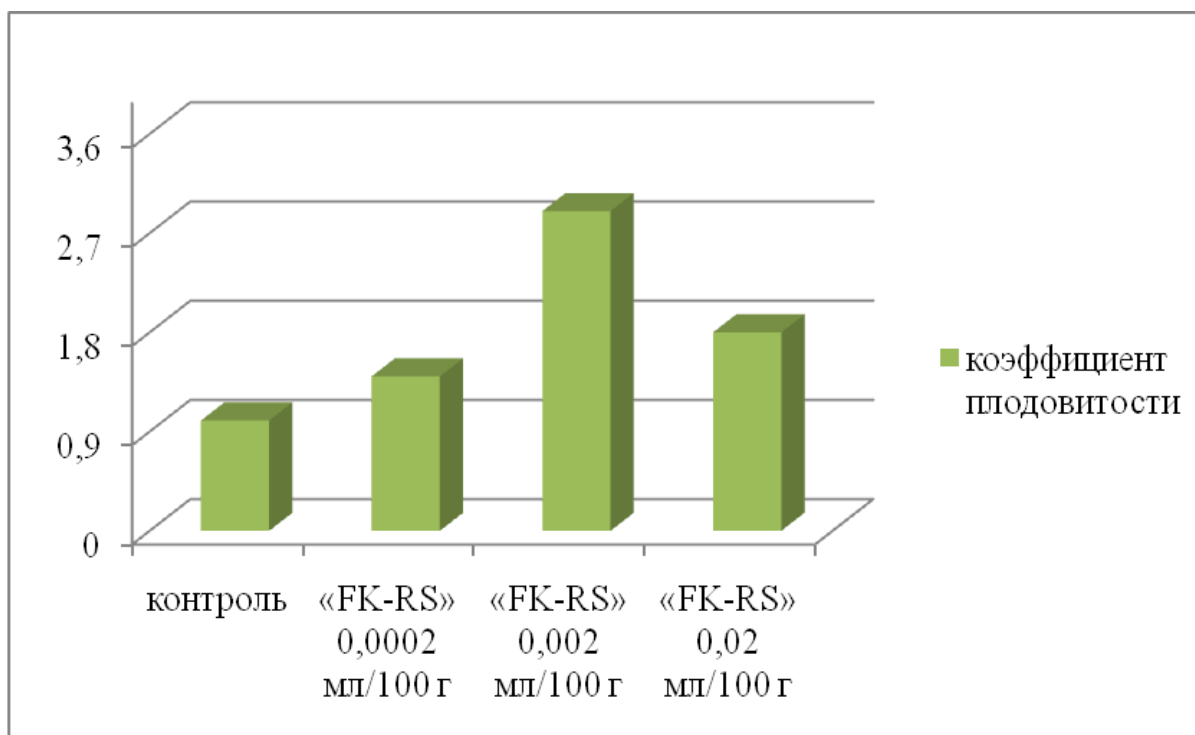


Рисунок 7. Коэффициент плодovitости *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем «FK-RS» в течение 3 суток

При воздействии фитококтейлем 0,02мл/100 г сахарозы (доза, превышающая рекомендованную в качестве адаптогена, в десять раз) в течение 3 суток коэффициент плодovitости – 1,8 (табл. 8, рис. 7), в этой группе отложено 634 яйца (табл. 5-6). Процент ранних и поздних доминантных леталей ниже, чем в негативном контроле и составляет $0,6 \pm 0,3$ (табл. 5). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* значительно повысилась по отношению к негативному контролю: 54,9% низкоактивных, 35,6% среднеактивных и 9,5% высокоактивных (табл. 7, рис. 8). Коэффициент соотношения полов – 1,1 (табл. 8).

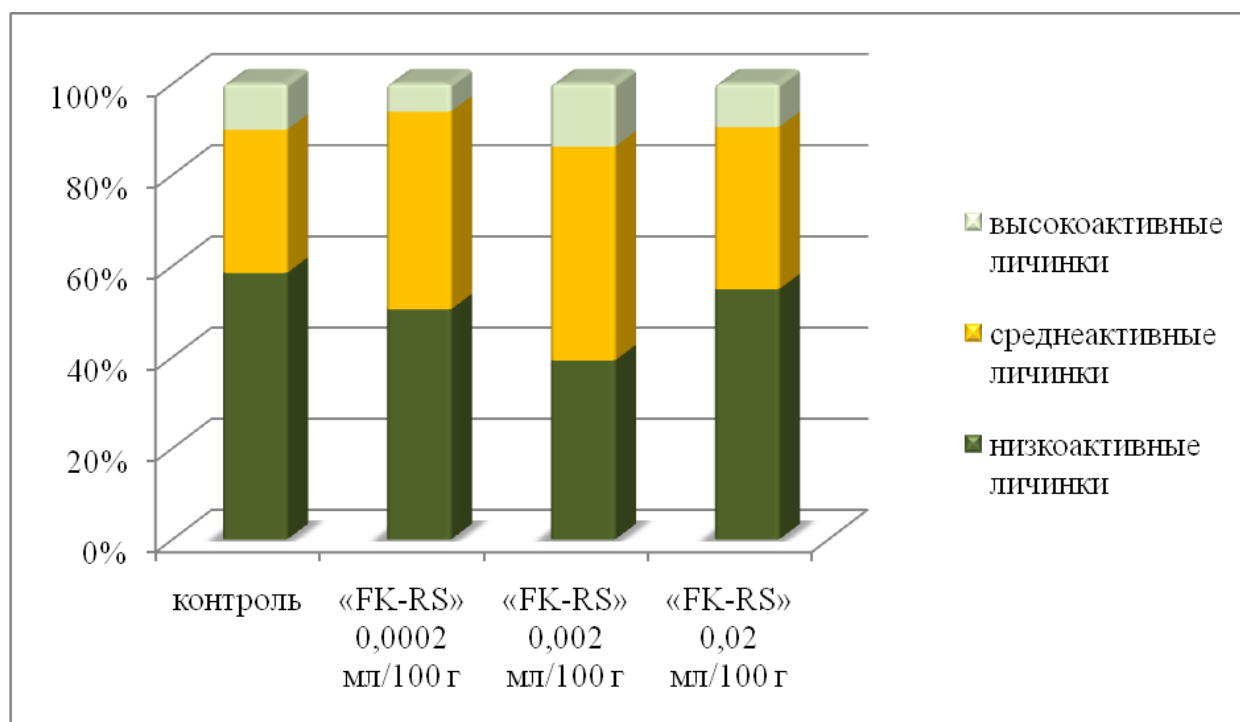


Рисунок 8. Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем в течение 3 суток

Значительное увеличение плодовитости *Drosophila melanogaster*, снижение процента ранних и поздних доминантных летелей, увеличение физиологической активности личинок мух и увеличение коэффициента соотношения полов подтверждают отсутствие у фитококтейля в диапазоне исследуемых концентраций (0,0002мл/100 г 0,002мл/100 г, 0,02 мл/ 100 г сахарозы) при воздействии в течение 3 суток кластогенных свойств и способность подавлять спонтанно возникшие в популяции плодовых мух мутации. При воздействии дозой, рекомендованной в качестве адаптогена, в пересчёте на 100 г сахарозы (0,002 мл) получены лучшие результаты.

Учет доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем и кадмием

При последовательном воздействии фитококтейлем 0,0002мл/100 г сахарозы в течение 3 суток и Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости – 1,6 (табл. 8, рис. 9), в этой группе отложено 608 яиц (табл.

5-6). Процент ранних и поздних доминантных леталей – $2,5 \pm 0,6$ (табл. 5). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* ниже, чем в группе позитивного контроля: 78,1% низкоактивных, 21,5% среднеактивных и 0,4% высокоактивных (табл. 7). Коэффициент соотношения полов – 1,2 (табл. 8).

При той же последовательности воздействия фитококтейлем в дозе 0,002мл/100 г сахарозы в течение 3 суток и Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости – 1,8 (табл. 8, рис. 9), в этой группе отложено 567 яиц (табл. 5-6). Процент ранних и поздних доминантных леталей ниже, чем в группе позитивного контроля и составляет $1,5 \pm 0,5$ (табл. 5). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*: 70,3% низкоактивных, 24,5% среднеактивных и 5,2% высокоактивных (табл. 7). Коэффициент соотношения полов – 1,1 (табл. 8).

При той же последовательности воздействия фитококтейлем 0,02мл / 100 г сахарозы в течение 3 суток и Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости – 1,3 (табл. 8, рис. 9), в этой группе отложено 445 яиц (табл. 5-6). Процент ранних и поздних доминантных леталей ниже, чем в группе позитивного контроля и составляет $1,8 \pm 0,6$ (табл. 5, рис. 10). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*: 60,1% низкоактивных, 36,6% среднеактивных и 3,4% высокоактивных (табл. 7). Коэффициент соотношения полов – 1,2 (табл. 8).

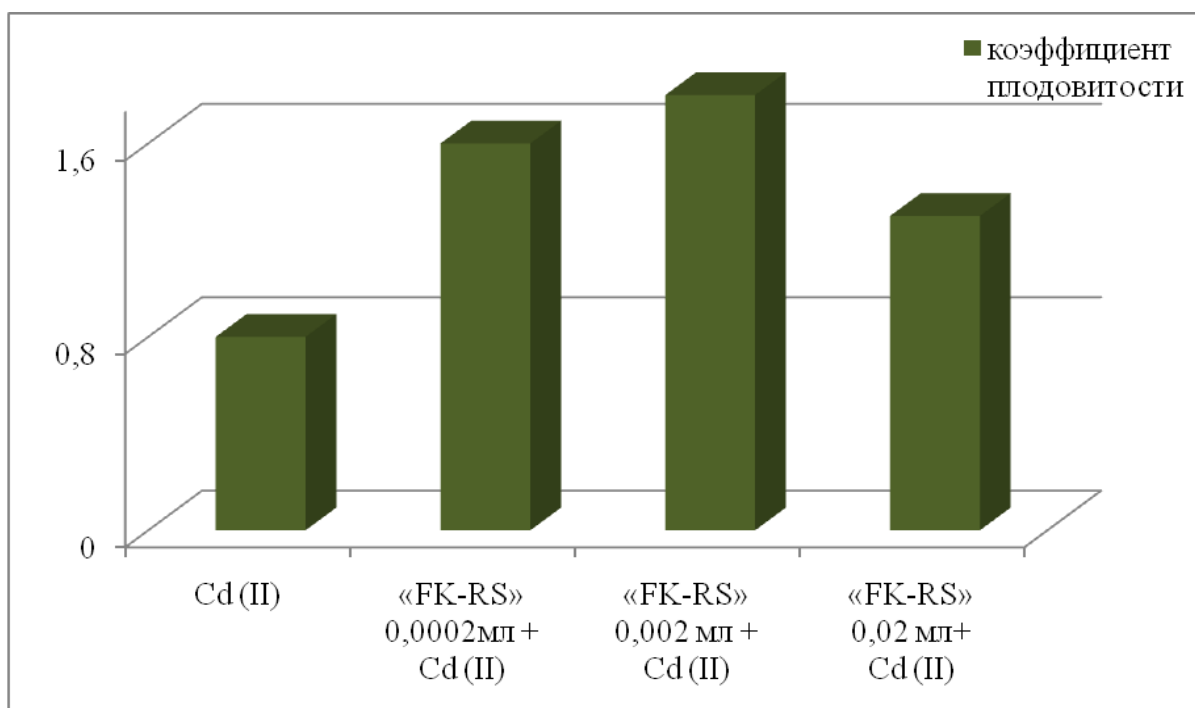


Рисунок 9. Коэффициент плодovitости *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем в течение 3 суток

При изменении последовательности воздействия: Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) и фитококтейль 0,0002мл/100 г сахарозы в течение 3 суток коэффициент плодovitости значительно выше, чем в группе негативного контроля (2,1) (табл. 8), отложено 739 яиц (табл. 5-6). Процент доминантных леталей ниже, чем в группе позитивного контроля и составляет $1,5 \pm 0,4$ (табл. 5, рис. 10). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*: 52,9% низкоактивных, 44,4% среднеактивных и 2,7% высокоактивных (табл. 7). Коэффициент соотношения полов – 0,8 (табл. 8).

При последовательном воздействии: Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) и фитококтейлем в дозе 0,002мл/100 г сахарозы в течение 3 суток коэффициент плодovitости *Drosophila melanogaster* значительно выше, чем в группе негативного контроля – 1,8 (табл. 8), отложено 609 яиц (табл. 5-6). Процент доминантных леталей ниже, чем в группе позитивного контроля ($1,8 \pm 0,5$) (табл. 5, рис. 10). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*:

66,9% низкоактивных, 27,1% среднеактивных и 6,0% высокоактивных (табл. 7). Коэффициент соотношения полов – 0,9 (табл. 8).

При той же последовательности воздействия фитококтейлем в дозе 0,02мл/100 г сахарозы в течение 3 суток коэффициент плодовитости выше, чем в группе негативного контроля – 1,3 (табл. 8), отложено 432 яйца (табл. 5-6). Процент доминантных леталей ниже, чем в группе позитивного контроля ($1,9 \pm 0,7$) (табл. 5, рис. 10). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*: 48,8% низкоактивных, 49,5% среднеактивных и 1,7% высокоактивных (табл. 7). Коэффициент соотношения полов – 1,0 (табл. 8).

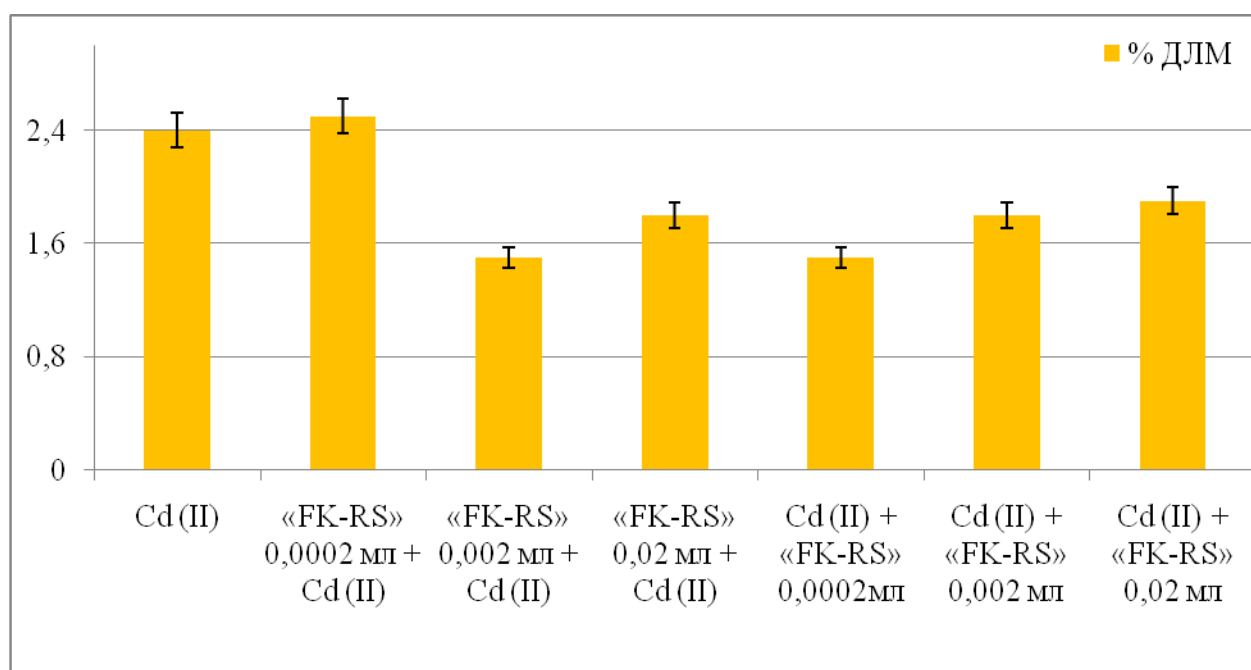


Рисунок 10. Процент доминантных леталей *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем и кадмием

Значительное увеличение плодовитости, снижение процента доминантно-летальных мутаций, увеличение физиологической активности личинок *Drosophila melanogaster* свидетельствуют о том, что фитококтейль в исследуемых концентрациях (0,0002 мл/100 г; 0,002 мл/100 г; 0,02 мл/100 г сахарозы) не

проявляет комутагенной активности по отношению к стандартному мутагену кадмию. Напротив, подавляет индуцированные Cd (II) мутации в популяции плодовых мух. Лучшие результаты получены в группе мух, обработанных дозой, рекомендованной в качестве адаптогена в пересчёте на 100 г сахарозы (0,002 мл). Достоверных различий при изменении последовательности воздействия фитококтейлем и кадмием нет. Фитоадаптогены, в частности, родиола, солодка, элеутерококк и девясил, входящие в состав фитококтейля «FK-RS» обладают антиоксидантными, антитоксическими, мембраностабилизирующими свойствами. Солодка уменьшает проникновение кадмия в клетку (Тагаева И.Р., 1999; Куркин В.А., 2008; Урумова Л.Т., 2010; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2010). Перечисленные свойства фитоадаптогенов способствуют, вероятно, генопротекторным эффектам фитококтейля.

Учёт доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином и фитококтейлем

При последовательном воздействии фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы в течение 3 суток и мелатонином 0,001 мг / 100 г сахарозы (3 суток) увеличился коэффициент плодовитости по отношению к негативному контролю (интактные мухи) – 1,6 (табл. 12, рис. 11), в этой группе отложено 553 яйца (табл. 9-10). Процент ранних и поздних доминантных летелей (жёлтые и коричневые яйца) – $1,3 \pm 0,5$ (табл. 9, рис. 12). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* в этой группе ниже, чем в группе негативного контроля: 75,1% низкоактивных, 20,1% среднеактивных и 4,8% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов – 1,2 (табл. 12).

При той же последовательности воздействия фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы, мелатонином в дозе 0,004 мг/100 г сахарозы (3 суток) высокий коэффициент плодовитости – 2,8 (табл. 12, рис. 11), отложено 960 яиц (табл. 9-10). Процент ранних и поздних доминантных летелей – $0,2 \pm 0,1$ (табл. 9, рис. 12). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* в этой группе выше, чем в группе негативного контроля: 36,1% низкоактивных, 40,5% сред-

неактивных и 23,4% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* – 1,1 (табл. 12).

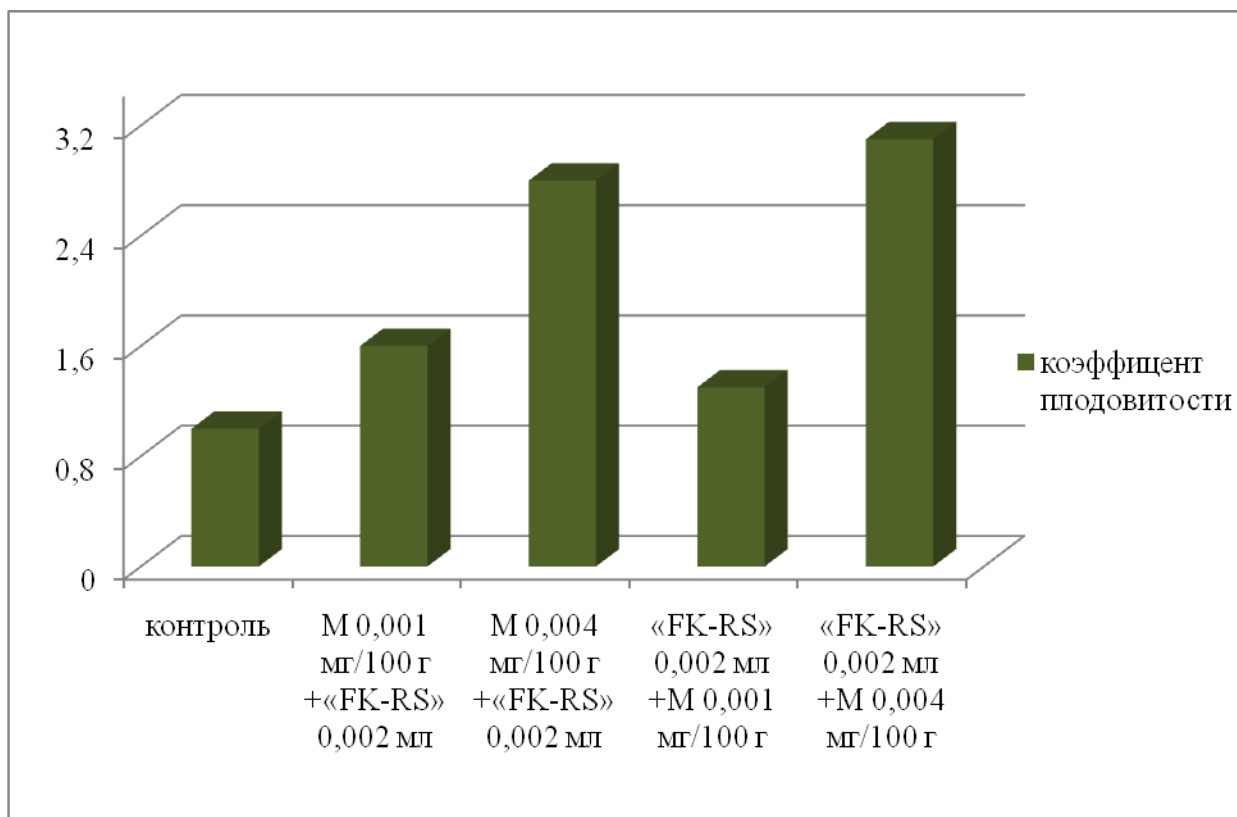


Рисунок 11. Коэффициент плодovitости *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином (3 суток) и фитококтейлем (3 суток)

При изменении последовательности воздействия: фитококтейль 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток) и мелатонин 0,001 мг/100 г сахарозы (3 суток) высокий коэффициент плодovitости *Drosophila melanogaster* – 1,3 (табл. 12, рис. 11), отложено 451 яйцо (табл. 9-10). Процент ранних и поздних доминантных леталей достоверно ($p < 0,05$) увеличился по отношению к негативному контролю до $2,9 \pm 0,8$ (табл. 9, рис. 12). В этой группе высокая физиологическая активность личинок: 34,5% низкоактивных, 52,7% среднеактивных и 12,8% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* – 0,9 (табл. 12).

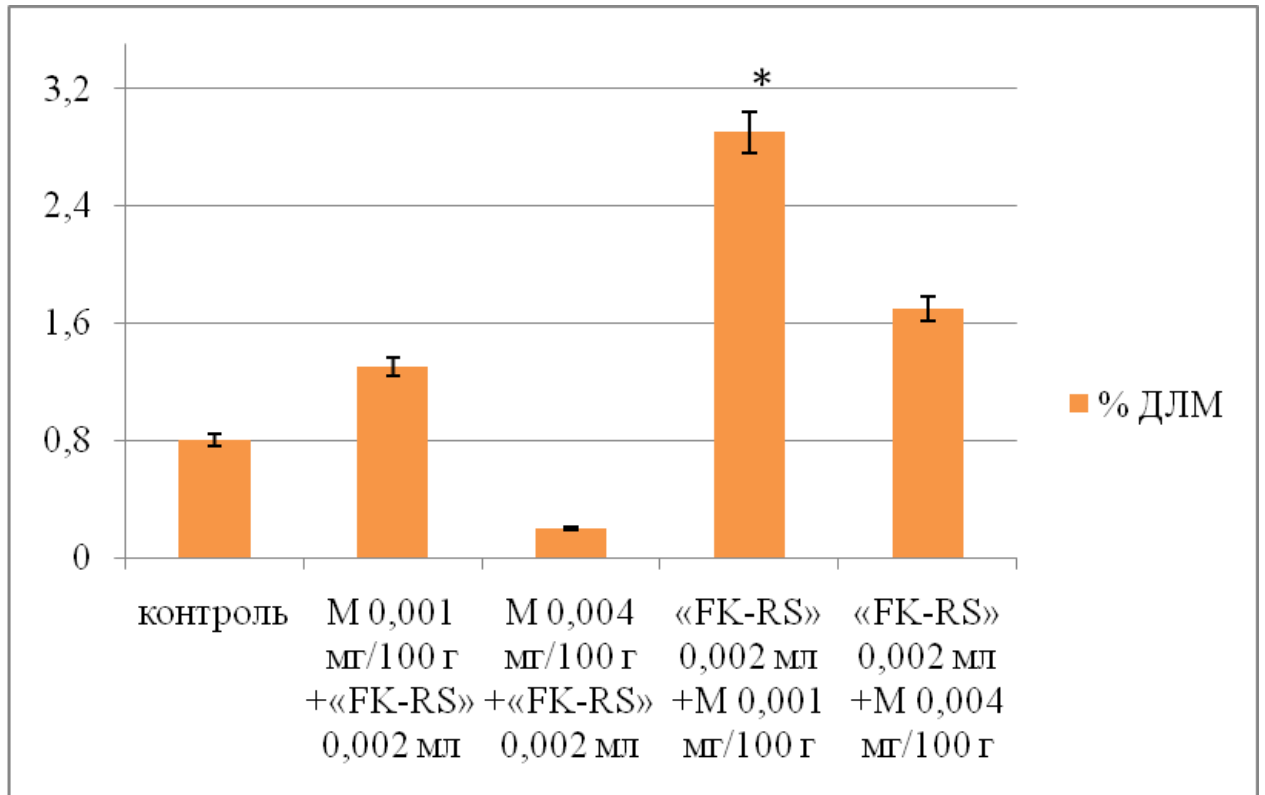


Рисунок 12. Процент доминантных леталей *Drosophila melanogaster* при последовательном воздействии мелатонином и фитококтейлем (* – $p < 0,05$)

При воздействии фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток) и мелатонином 0,004 мг/100 г сахарозы (3 суток) высокий коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 3,1 (табл. 12, рис. 11), отложено 1015 яиц (табл. 9-10). Процент доминантных леталей увеличился по отношению к негативному контролю до $1,7 \pm 0,5$ (табл. 9, рис. 12). В этой группе высокая физиологическая активность личинок: 59,6% низкоактивных, 34,8% среднеактивных и 5,6% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов (соотношение самцов и самок) – 1,0 (табл. 12).

При последовательном воздействии мелатонином и фитококтейлем увеличилась плодовитость плодовых мух, но в этих группах высокий процент ранних и поздних доминантных леталей *Drosophila melanogaster*.

**Учёт доминантных леталей *Drosophila melanogaster* при воздействии
мелатонином, фитококтейлем и кадмием**

При последовательном воздействии мелатонином 0,001 мг/100 г сахарозы (3 суток), фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток) и Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,2 (табл. 12, рис. 13), отложено 417 яиц (табл. 9-10). Процент доминантных леталей значительно увеличился по отношению к позитивному контролю $4,8 \pm 1,1$ (табл. 9). В этой группе низкая физиологическая активность личинок: 78,6% низкоактивных, 16,9% среднеактивных и 4,5% высокоактивных (табл. 11, рис. 14). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* (соотношение самцов и самок) – 1,0 (табл. 12).

При воздействии мелатонином 0,004 мг/100 г сахарозы (3 суток), фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток) и Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,8 (табл. 12, рис. 13), отложено 631 яйцо (табл. 9-10). Процент ранних и поздних доминантных леталей *Drosophila melanogaster* увеличился по отношению к позитивному контролю до $4,6 \pm 0,8$ (табл. 9). В этой группе самая низкая физиологическая активность личинок: 81,1% низкоактивных, 17,1% среднеактивных и 1,8% высокоактивных (табл. 11, рис. 14). Коэффициент соотношения полов – 1,3 (табл. 12).

Изменение последовательности воздействия: Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток), мелатонин 0,001 мг/100 г сахарозы (3 суток), фитококтейль 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,8 (табл. 12, рис. 13), отложено 631 яйцо (табл. 9-10). Процент ранних и поздних доминантных леталей увеличился по отношению к позитивному контролю до $0,9 \pm 0,4$ (табл. 9). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*: 74,4% низкоактивных, 22,2% среднеактивных и 3,4% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов – 0,9 (табл. 12).

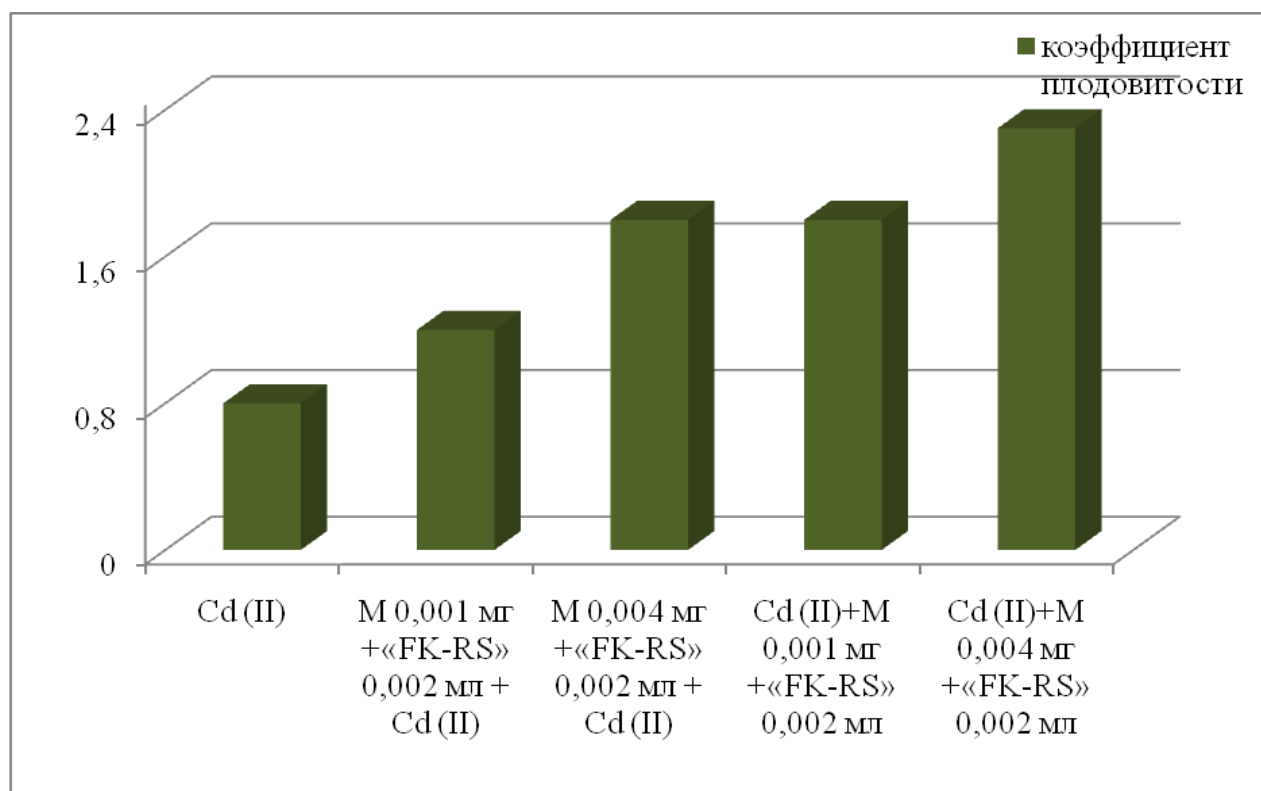


Рисунок 13. Коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином (3 сут) и фитококтейлем (3 сут)

Воздействие Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток), мелатонина 0,004 мг/100 г сахарозы (3 суток), фитококтейля 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости – 2,3 (табл. 12, рис. 13), отложено 779 яиц (табл. 9-10). Процент доминантных летелей *Drosophila melanogaster* увеличился по отношению к позитивному контролю $1,5 \pm 0,4$ (табл. 9, рис. 14). Физиологическая активность личинок: 61,8% низкоактивных, 32,9% среднеактивных и 5,3% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* – 1,1 (табл. 12).

При воздействии фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток), мелатонином 0,001 мг/100 г сахарозы (3 суток) и Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,3 (табл. 12), отложено 450 яиц (табл. 9-10). Процент доминантных летелей увеличился по отношению к позитивному контролю ($2,4 \pm 0,7$) (табл. 9). Физиологическая активность личинок низкая: 82,5% низкоактивных, 14,6% среднеактивных и 2,9%

высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* – 0,9 (табл. 12).

При той же последовательности воздействия фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток), мелатонином 0,004 мг/100 г сахарозы (3 суток) и Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,2 (табл. 12), отложено 413 яиц (табл. 9-10). Процент доминантных леталей увеличился по отношению к позитивному контролю $3,6 \pm 0,9$ (табл. 9). Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* низкая: 81,2% низкоактивных, 16,8% среднеактивных и 2,0% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов (соотношение самцов и самок) – 1,0 (табл. 12).

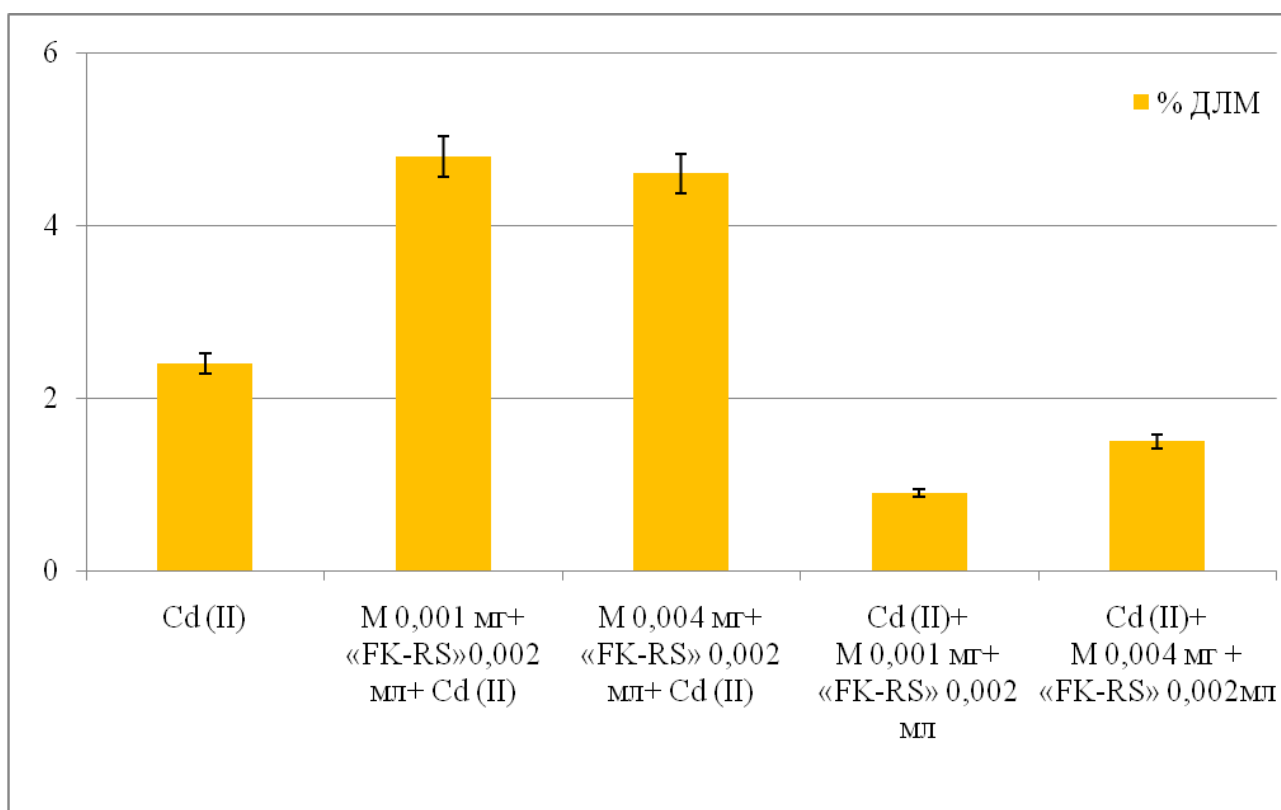


Рисунок 14. Процент доминантных леталей *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином, фитококтейлем и кадмием

У мух, обработанных Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы в течение 3 суток фитококтейлем 0,002мл/100 г сахарозы (3 суток), мелатонином 0,001 мг/100 г

сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,4 (табл. 12), отложено 491 яйцо (табл. 9-10). Процент ранних и поздних доминантных летелей ниже, чем в группе позитивного контроля ($0,8 \pm 0,4$) (табл. 9). Физиологическая активность личинок: 67,4% низкоактивных, 28,3% среднеактивных и 4,3% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов (соотношение самцов и самок) – 1,3 (табл. 12).

При той же последовательности воздействия: Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы в течение 3 суток фитококтейлем 0,002мл / 100 г сахарозы (3 суток), большей дозой мелатонина 0,004 мг/100 г сахарозы (3 суток) коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* – 1,9 (табл. 12), отложено 652 яйца (табл. 9-10). Процент доминантных летелей ниже, чем в группе позитивного контроля и составляет $1,8 \pm 0,5$ (табл. 9). Физиологическая активность личинок: 68,0% низкоактивных, 27,9% среднеактивных и 4,1% высокоактивных (табл. 11). Коэффициент соотношения полов *Drosophila melanogaster* – 0,9 (табл. 12).

При воздействии мелатонином, фитококтейлем и кадмием увеличилась плодовитость и физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster*, но в этих группах высокий процент жёлтых и коричневых яиц (ранних и поздних доминантных летелей), в связи с чем использование этих препаратов в комплексных схемах нежелательно. Изучение влияния мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат продолжили в культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar*, так как результаты, полученные в экспериментах на млекопитающих с большей вероятностью можно экстраполировать на человека.

Таблица 1

Учет плодовитости и летальности *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

№	вариант эксперимента	время воздействия (сутки)	всего яиц	желтые и коричневые яйца		Std	p
				количество	% $\pm m$		
1	контроль $M \pm m$		344,0	3,0	$0,8 \pm 0,5$	-	-
2	Cd (II) 10^{-7} моль мл	3	289,0	7,0	$2,4 \pm 0,9$	1,6	0,1
3	M 0,001 мг/100 г сахарозы	3	460,0	0,0	$0,0 \pm 0,0$	1,6	-
4	M 0,004 мг/100 г сахарозы	3	333,0	0,0	$0,0 \pm 0,0$	1,6	-
5	M 0,001 мг/100 г сахарозы	7	280,0	2,0	$0,7 \pm 0,5$	0,1	-
6	M 0,004 мг/100 г сахарозы	7	370,0	2,0	$0,5 \pm 0,4$	0,4	-
7	M 0,001 мг/100 г + Cd (II)	3+3	272,0	2,0	$0,7 \pm 0,5$	0,6	0,1
8	M 0,004 мг/100 г + Cd (II)	3+3	590,0	4,0	$0,4 \pm 0,2$	1,1	-
9	Cd (II) + M 0,001 мг/100 г	3+3	704,0	6,0	$0,9 \pm 0,3$	2,2	0,05
10	Cd (II) + M 0,004 мг/100 г	3+3	548,0	8,0	$1,5 \pm 0,5$	0,9	-
11	M 0,001 мг/100 г + Cd (II)	7+3	641,0	1,0	$1,7 \pm 0,5$	0,7	-
12	M 0,004 мг/100 г + Cd (II)	7+3	598,0	4,0	$0,7 \pm 0,3$	2,9	0,01
13	Cd (II) + M 0,001 мг/100 г	3+7	568,0	6,0	$1,1 \pm 0,4$	1,3	-
14	Cd (II) + M 0,004 мг/100 г	3+7	318,0	2,0	$0,6 \pm 0,4$	1,8	0,1

t-критерий Стьюдента в группах мух, обработанных мелатонином рассчитан по отношению к негативному контролю (интактные мухи); мелатонином и Cd (II) к позитивному контролю (мухи, обработанные Cd (II))

Таблица 2

Учет доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

№	вариант эксперимента	время воздействия	белые яйца		желтые яйца		коричневые яйца		всего
			количество	%	количество	%	количество	%	
1	контроль М±м		341,0	99,2	2,4	0,7	0,4	0,1	344,0
2	Cd (II) 10 ⁻⁷ моль мл	3	282,0	97,6	6,0	2,1	1,0	0,3	289,0
3	М 0,001 мг/100 г сахарозы	3	460,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	460,0
4	М 0,004 мг/100 г сахарозы	3	333,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	333,0
5	М 0,001 мг/100 г сахарозы	7	278,0	99,3	1,0	0,4	1,0	0,4	280,0
6	М 0,004 мг/100 г сахарозы	7	368,0	99,4	2,0	0,5	0,0	0,0	370,0
7	М 0,001 мг/100 г + Cd (II)	3+3	270,0	99,3	2,0	0,5	0,0	0,0	272,0
8	М 0,004 мг/100 г + Cd (II)	3+3	586,0	99,3	2,0	0,3	2,0	0,3	590,0
9	Cd (II) + М 0,001 мг/100 г	3+3	698,0	99,2	4,0	0,6	2,0	0,3	704,0
10	Cd (II) + М 0,004 мг/100 г	3+3	540,0	98,6	6,0	1,1	2,0	0,4	548,0
11	М 0,001 мг/100 г + Cd (II)	7+3	630,0	98,3	8,0	1,3	3,0	0,5	641,0
12	М 0,004 мг/100 г + Cd (II)	7+3	594,0	99,3	4,0	0,7	0,0	0,0	598,0
13	Cd (II)+М 0,001 мг/100 г	3+7	562,0	98,9	4,0	0,7	2,0	0,4	568,0
14	Cd (II)+М 0,004 мг/100 г	3+7	316,0	99,3	2,0	0,6	0,0	0,0	318,0

Таблица 3

Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

№	вариант эксперимента	время воздействия (сутки)	1-я зона (дно)		2-я зона (средняя)		3-я зона (верхняя)	
			количество	%	количество	%	количество	%
1	контроль м±м		199,4	58,5	107	31,4	34,4	10,1
2	Cd (II)	3	204,0	72,3	78	27,7	0,0	0,0
3	М 0,001 мг/100 г сахарозы	3	152,0	33,0	262	57,0	46,0	10,0
4	М 0,004 мг/100 г сахарозы	3	333,0	69,4	75	22,5	27,0	8,1
5	М 0,001 мг/100 г сахарозы	7	182,0	65,5	74	26,6	22,0	7,9
6	М 0,004 мг/100 г сахарозы	7	38,0	10,3	236	64,2	94,0	25,5
7	М 0,001 мг/100 г + Cd (II)	3+3	160,0	59,3	72	26,7	38,0	14,0
8	М 0,004 мг/100 г + Cd (II)	3+3	202,0	34,5	222	37,9	162,0	27,6
9	Cd (II) + М 0,001 мг/100 г	3+3	452,0	64,8	150	21,4	96,0	13,8
10	Cd (II) + М 0,004 мг/100 г	3+3	264,0	48,9	244	45,2	32,0	5,9
11	М 0,001 мг/100 г + Cd (II)	7+3	392,0	62,2	152	24,1	86,0	13,7
12	М 0,004 мг/100 г + Cd (II)	7+3	56,0	9,4	226	38,1	312,0	52,5
13	Cd (II) + М 0,001 мг/100 г	3+7	236,0	42,0	256	45,6	70,0	12,4
14	Cd (II) + М 0,004 мг/100 г	3+7	116,0	36,7	176	55,7	24,0	7,6

Таблица 4

Соотношение полов и коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином

№	вариант эксперимента	время воздействия (сутки)	♀		♂		коэффициент соотношения полов ♂/♀	коэффициент плодовитости X экс./ X контр
			к-во	%	к-во	%		
1	контроль М±м		181,4	53,4	158,0	46,6	0,9	1,0
2	Cd (II)	3	116,0	43,0	154,0	57,0	1,3	0,8
3	М 0,001 мг/100 г сахарозы	3	218,0	48,9	228,0	51,1	1,1	1,3
4	М 0,004 мг/100 г сахарозы	3	162,0	51,9	150,0	48,1	0,9	1,0
5	М 0,001 мг/100 г сахарозы	7	138,0	49,6	140,0	50,3	1,0	0,8
6	М 0,004 мг/100 г сахарозы	7	166,0	48,3	178,0	51,7	1,1	1,1
7	М 0,001 мг/100 г + Cd (II)	3+3	122,0	47,7	134,0	52,3	1,1	0,8
8	М 0,004 мг/100 г + Cd (II)	3+3	276,0	47,4	306,0	52,6	1,1	1,7
9	Cd (II) + М 0,001 мг/100 г	3+3	348,0	49,9	350,0	50,1	1,0	2,0
10	Cd (II) + М 0,004 мг/100 г	3+3	268,0	49,6	272,0	50,4	1,0	1,6
11	М 0,001 мг/100 г + Cd (II)	7+3	290,0	46,0	304,0	54,0	1,2	1,9
12	М 0,004 мг/100 г + Cd (II)	7+3	294,0	49,8	296,0	50,2	1,0	1,8
13	Cd (II) + М 0,001 мг/100 г	3+7	260,0	46,3	302,0	53,7	1,2	1,7
14	Cd (II) + М 0,004 мг/100 г	3+7	160,0	50,6	156,0	49,4	1,0	0,9

Таблица 5

Учет плодовитости и летальности *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем

№	вариант эксперимента	время воздействия (сутки)	всего яиц	желтые и коричневые яйца		Std	p
				к-во	% $\pm m$		
1	контроль $M \pm m$		344,0	2,8	0,8 $\pm$ 0,5	-	-
2	Cd (II)	3	289	7,0	2,4 $\pm$ 0,9	1,7	0,1
3	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г сахарозы	3	480	3,0	0,6 $\pm$ 0,4	0,3	-
4	«FK-RS» 0,002 мл/100 г сахарозы	3	999	6,0	0,6 $\pm$ 0,2	0,4	-
5	«FK-RS» 0,02 мл/100 г сахарозы	3	634	4,0	0,6 $\pm$ 0,3	0,3	-
6	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	567	14,0	2,5 $\pm$ 0,6	0,9	-
7	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	608	9,0	1,5 $\pm$ 0,5	0,9	-
8	«FK-RS» 0,02 мл/100 г + Cd (II)	3+3	445	7,0	1,8 $\pm$ 0,6	0,5	-
9	Cd (II) + «FK-RS» 0,0002мл/100 г	3+3	739	1,0	1,5 $\pm$ 0,4	0,9	-
10	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл/100 г	3+3	609	11,0	1,8 $\pm$ 0,5	0,6	-
11	Cd (II) + «FK-RS» 0,02 мл/100 г	3+3	432	8,0	1,9 $\pm$ 0,7	0,4	-

t-критерий Стьюдента в группах мух, обработанных фитококтейлем рассчитан по отношению к негативному контролю (интактные мухи); фитококтейлем и Cd (II) к позитивному контролю (мухи, обработанные Cd (II))

Таблица 6

Учёт доминантных летелей *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем

№	вариант эксперимента	время возд. (сутки)	белые яйца		желтые яйца		коричневые яйца		всего
			к-во	%	к-во	%	к-во	%	
1	контроль M±m		341,0	99,2	2,4	0,7	0,4	0,12	344,0
2	Cd (II)	3	282,0	97,6	6,0	2,1	1,0	0,35	289,0
3	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г	3	477,0	99,4	3,0	0,6	0,0	0,00	480,0
4	«FK-RS» 0,002 мл/100 г	3	993,0	99,4	6,0	0,6	0,0	0,00	999,0
5	«FK-RS» 0,02 мл/100 г	3	630,0	99,4	4,0	0,6	0,0	0,00	634,0
6	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	553,0	97,5	9,0	1,6	5,0	0,88	567,0
7	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	599,0	98,5	9,0	1,5	0,0	0,00	608,0
8	«FK-RS» 0,02 мл/100 г + Cd (II)	3+3	438,0	98,4	7,0	1,6	0,0	0,00	445,0
9	Cd (II) + «FK-RS» 0,0002 мл/100 г	3+3	728,0	98,5	11,0	1,5	0,0	0,00	739,0
10	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл/100 г	3+3	598,0	98,2	6,0	1,0	5,0	0,82	609,0
11	Cd (II) + «FK-RS» 0,02 мл/100 г	3+3	424,0	98,2	7,0	1,6	1,0	0,23	432,0

Таблица 7

Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем

№	вариант эксперимента	время возд. (сутки)	1-я зона (дно)		2-я зона (средняя)		3-я зона (верхняя)	
			к-во	%	к-во	%	к-во	%
1	контроль М±м		199,4	58,5	107,0	31,4	34,4	10,1
2	Cd (II)	3	204,0	72,3	78,0	27,7	0,0	0,0
3	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г	3	241,0	50,5	207,0	43,4	29,0	6,1
4	«FK-RS» 0,002 мл/100 г	3	390,0	39,3	466,0	46,9	137,0	13,8
5	«FK-RS» 0,02 мл/100 г	3	346,0	54,9	224,0	35,6	60,0	9,5
6	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	432,0	78,1	119,0	21,5	2,0	0,4
7	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	421,0	70,3	147,0	24,5	31,0	5,2
8	«FK-RS» 0,02 мл/100 г + Cd (II)	3+3	263,0	60,1	160,0	36,6	15,0	3,4
9	Cd (II) + «FK-RS» 0,0002 мл/100 г	3+3	385,0	52,9	323,0	44,4	20,0	2,7
10	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл/100 г	3+3	400,0	66,9	162,0	27,1	36,0	6,0
11	Cd (II) + «FK-RS» 0,02 мл/100 г	3+3	207,0	48,8	210,0	49,5	7,0	1,7

Таблица 8

Соотношение полов и коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем

№	вариант эксперимента	время воздействия (сутки)	♀		♂		коэффициент соотношения полов ♂/♀	коэффициент плодовитости X экс./ X контр
			к-во	%	к-во	%		
1	контроль М±м		181,4	53,4	158,0	4,7	0,9	1,0
2	Cd (II)	3	116,0	43,0	153,0	57,0	1,3	0,8
3	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г	3	222,0	46,5	255,0	53,5	1,2	1,4
4	«FK-RS» 0,002 мл/100 г	3	462,0	46,8	526,0	53,2	1,1	2,9
5	«FK-RS» 0,02 мл/100 г	3	302,0	48,6	320,0	51,4	1,1	1,8
6	«FK-RS» 0,0002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	252,0	45,6	301,0	54,4	1,2	1,6
7	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + Cd (II)	3+3	281,0	46,9	318,0	53,1	1,1	1,8
8	«FK-RS» 0,02 мл/100 г + Cd (II)	3+3	200,0	45,7	238,0	54,3	1,2	1,3
9	Cd (II) + «FK-RS» 0,0002 мл/100г	3+3	390,0	54,3	328,0	45,7	0,8	2,1
10	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл/100г	3+3	307,0	51,8	286,0	48,2	0,9	1,8
11	Cd (II) + «FK-RS» 0,02 мл/100г	3+3	207,0	49,3	213,0	50,7	1,0	1,3

Таблица 9

Учет плодовитости и летальности *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином и фитококтейлем

№	вариант эксперимента	время (сутки)	всего яиц	желтые и коричневые яйца		Std	p
				к-во	% $\pm m$		
1	контроль $M \pm m$		344,0	2,8	$0,8 \pm 0,5$	-	-
2	Cd (II)	3	289,0	7,0	$2,4 \pm 0,9$	1,7	0,1
3	M 0,001 мг/100 г + «FK-RS» 0,002 мл	3+3	553,0	7,0	$1,3 \pm 0,5$	0,7	-
4	M 0,004 мг/100 г + «FK-RS» 0,002 мл	3+3	960,0	2,0	$0,2 \pm 0,1$	1,2	-
5	«FK-RS» 0,002 мл + M 0,001 мг/100 г	3+3	451,0	13,0	$2,9 \pm 0,8$	2,2	0,05
6	«FK-RS» 0,002 мл + M 0,004 мг/100 г	3+3	1015,0	17,0	$1,7 \pm 0,5$	1,3	-
7	M 0,001 мг + «FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	417,0	20,0	$4,8 \pm 1,1$	1,7	0,1
8	M 0,004 мг + «FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	631,0	29,0	$4,6 \pm 0,8$	1,8	0,1
9	Cd (II) + M 0,001 мг + «FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	631,0	6,0	$0,9 \pm 0,4$	1,5	-
10	Cd (II) + M 0,004 мг + «FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	779,0	12,0	$1,5 \pm 0,4$	0,9	-
11	«FK-RS» 0,002 мл + M 0,001 мг + Cd (II)	3+3+3	450,0	11,0	$2,4 \pm 0,7$	0,0	-
12	«FK-RS» 0,002 мл + M 0,004 мг + Cd (II)	3+3+3	413,0	15,0	$3,6 \pm 0,9$	0,9	-
13	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл + M 0,001 мг	3+3+3	491,0	4,0	$0,8 \pm 0,4$	1,6	-
14	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл + M 0,004 мг	3+3+3	652,0	12,0	$1,8 \pm 0,5$	0,4	-

t-критерий Стьюдента в группах мух, обработанных мелатонином и фитококтейлем рассчитан по отношению к негативному контролю (интактные мухи); мелатонином, фитококтейлем и Cd (II) к позитивному контролю (мухи, обработанные Cd (II))

Таблица 10

Учёт плодовитости и летальности *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем и мелатонином

№	вариант эксперимента	время возд. (сутки)	белые яйца		желтые яйца		коричневые яйца		всего
			к-во	%	к-во	%	к-во	%	
1	контроль М±м		341,0	99,2	2,4	0,70	0,4	0,12	344,0
2	Cd (II)	3	282,0	97.5	6,0	2.07	1,0	0.35	289,0
3	М 0,001 мг/100 г +«FK-RS» 0,002 мл/100 г	3+3	546,0	98.7	6,0	1.08	1,0	0.18	553,0
4	М 0,004 мг/100 г +«FK-RS» 0,002 мл/100 г	3+3	958,0	99.8	2,0	0.21	0,0	0,00	960,0
5	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + М 0,001 мг/100 г	3+3	438,0	97.1	12,0	2.66	1,0	0.22	451,0
6	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + М 0,004 мг/100 г	3+3	998,0	98.3	13,0	1.28	4,0	0.39	1051,0
7	М 0,001 мг +«FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	397,0	95.2	14,0	3.36	6,0	1.44	417,0
8	М 0,004 мг + «FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	602,0	95.4	27,0	4.28	2,0	0.32	631,0
9	Cd (II)+М 0,001 мг +«FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	625,0	99.0	6,0	0.95	0,0	0,00	631,0
10	Cd (II)+М 0,004 мг +«FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	767,0	98.5	11,0	1.41	1,0	0.13	779,0
11	«FK-RS» 0,002 мл +М 0,001 мг + Cd (II)	3+3+3	439,0	97.6	10,0	2.21	1,0	0.22	450,0
12	«FK-RS» 0,002 мл + М 0,004 мг + Cd (II)	3+3+3	398,0	96.4	11,0	2.66	4,0	0.97	413,0
13	Cd (II)+«FK-RS» 0,002 мл + М 0,001 мг/100г	3+3+3	487,0	99.2	4,0	0.81	0,0	0,00	491,0
14	Cd (II)+«FK-RS» 0,002 мл +М 0,004 мг/100г	3+3+3	640,0	98.2	12,0	1.84	0,0	0,00	652,0

Таблица 11

Физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином и фитококтейлем

№	вариант эксперимента	время воздей- ствия (сутки)	1-я зона (дно)		2-я зона (средняя)		3-я зона (верхняя)	
			к-во	%	к-во	%	к-во	%
1	контроль М±м		199,4	58,5	107,0	31,4	34,4	10,1
2	Cd (II)	3	204,0	72,3	78,0	27,7	0,0	0,0
3	М 0,001мг/100 г +«FK-RS» 0,002 мл	3+3	410,0	75,1	110,0	20,1	26,0	4,8
4	М 0,004 мг/100 г +«FK-RS» 0,002 мл	3+3	346,0	36,1	388,0	40,5	224,0	23,4
5	«FK-RS»0,002 мл/100 г + М 0,001 мг/100	3+3	151,0	34,5	231,0	52,7	56,0	12,8
6	«FK-RS»0,002 мл/100 г + М 0,004 мг/100	3+3	595,0	59,6	347,0	34,8	56,0	5,6
7	М 0,001 мг +«FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	312,0	78,6	67,0	16,9	18,0	4,5
8	М 0,004 мг +«FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	488,0	81,1	103,0	17,1	11,0	1,8
9	Cd (II)+М 0,001 мг +«FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	465,0	74,4	139,0	22,2	21,0	3,4
10	Cd (II)+М 0,004 мг +«FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	474,0	61,8	252,0	32,9	41,0	5,3
11	«FK-RS» 0,002 мл +М 0,001 мг + Cd (II)	3+3+3	362,0	82,5	64,0	14,6	13,0	2,9
12	«FK-RS» 0,002 мл +М 0,004 мг + Cd (II)	3+3+3	323,0	81,2	67,0	16,8	8,0	2,0
13	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл +М 0,001 мг	3+3+3	328,0	67,4	138,0	28,3	21,0	4,3
14	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл +М 0,004 мг	3+3+3	435,0	68,0	179,0	27,9	26,0	4,1

Таблица 12

Соотношение полов и коэффициент плодовитости *Drosophila melanogaster* при воздействии мелатонином и фитококтейлем

№	вариант эксперимента	время воздей- ствия (сутки)	♀		♂		коэффициент соотношения полов ♂/♀	коэффициент плодовитости Х экс./ Х контр
			к-во	%	к-во	%		
1	контроль М±м		181,4	53,4	158,0	4,66	0,9	1,0
2	Cd (II)	3	116,0	43,0	154,0	57,0	1,3	0,8
3	М 0,001 мг/100 г + «FK-RS» 0,002 мл/100 г	3+3	254,0	46,5	292,0	53,5	1,2	1,6
4	М 0,004 мг/100 г + «FK-RS» 0,002 мл/100 г	3+3	466,0	48,6	492,0	51,4	1,1	2,8
5	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + М 0,001 мг/100 г	3+3	217,0	51,7	203,0	48,3	0,9	1,3
6	«FK-RS» 0,002 мл/100 г + М 0,004 мг/100 г	3+3	489,0	49,6	497,0	50,4	1,0	3,1
7	М 0,001 мг + «FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	200,0	50,4	197,0	49,6	1,0	1,2
8	М 0,004 мг + «FK-RS» 0,002 мл + Cd (II)	3+3+3	264,0	13,6	338,0	56,1	1,3	1,8
9	Cd (II) + М 0,001 мг + «FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	332,0	53,2	293,0	46,8	0,9	1,8
10	Cd (II) + М 0,004 мг + «FK-RS» 0,002 мл	3+3+3	361,0	47,1	406,0	52,9	1,1	2,3
11	«FK-RS» 0,002 мл + М 0,001 мг + Cd (II)	3+3+3	227,0	51,7	212,0	48,3	0,9	1,3
12	«FK-RS» 0,002 мл + М 0,004 мг + Cd (II)	3+3+3	201,0	51,0	193,0	49,0	1,0	1,2
13	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл + М 0,001 мг	3+3+3	215,0	44,4	269,0	55,6	1,3	1,4
14	Cd (II) + «FK-RS» 0,002 мл + М 0,004 мг	3+3+3	324,0	51,3	308,0	48,7	0,9	1,9

3.2. Исследование влияния мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат в культуре клеток костного мозга млекопитающих

Результаты цитогенетического анализа клеток костного мозга крыс линии *Wistar* представлены в виде таблиц 13-15 и рисунков 15-18. В контрольной группе, состоящей из пяти интактных крыс (негативный контроль), проанализировано 640 метафазных пластинок (МП). Процент хромосомных aberrаций в этой группе составил $1,3 \pm 0,4$ (табл. 13, рис. 16), спектр aberrаций представлен одиночными фрагментами (62,5%) и парными фрагментами (37,5%), т. е. преобладают хроматидные aberrации (табл. 13). Aberrации хромосомного типа отражают повреждение хромосомы на предсинтетической стадии (G1-фаза), когда она представляет собой однонитевую структуру. Aberrации хроматидного типа возникают при повреждении хромосомы в фазе S и G2. Хромосомы после повреждения могут воссоединяться с восстановлением исходной структуры, но при близком расположении разорванных хромосом (или хроматид) они могут воссоединиться, образуя хромосомные или хроматидные aberrации. Отдельные фрагменты, появившиеся в результате разрывов, могут соединяться с другими или оставаться фрагментированными. К хромосомным aberrациям относятся ацентрические фрагменты, ацентрические и центрические кольца, перецентрические инверсии, межхромосомные обмены. К aberrациям хроматидного типа относятся хроматидные разрывы и хроматидные обмены.

В группе из 5 крыс, обработанных, в качестве позитивного контроля Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг, было проанализировано 700 метафазных пластинок, уровень хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,001$) увеличился в 4,5 раза по отношению к контрольной группе и составил $6,0 \pm 0,9\%$ (табл. 13). Спектр представлен хромосомными и хроматидными aberrациями: одиночными фрагментами (50,0%) и парными фрагментами (21,4%), pulverизацией (9,5%), в единичных случаях дицентрическими хромосомами (7,1%), кольцевидными хромосомами (2,4%), слиянием сестринских хроматид (9,5%). Ре-

зультаты исследований в тех группах крыс, которые обрабатывались мелатонином 0,01 мг/кг и 0,04 мг/кг или фитококтейлем или двумя препаратами в разной последовательности, сравнивались с результатами, полученными в группе негативного контроля (интактные крысы). Результаты исследования крыс, обработанных Cd (II) и одним или двумя препаратами в разной последовательности, сопоставлялись с результатами, полученными в группе позитивного контроля (обработанные Cd (II) крысы).

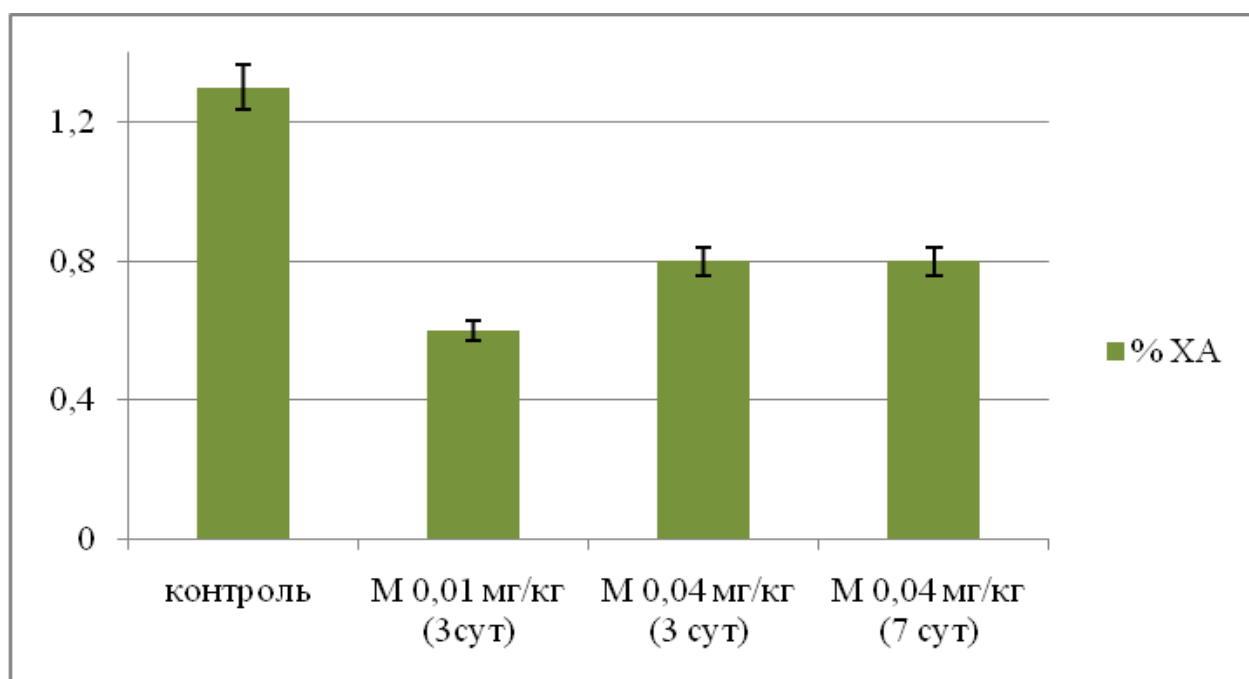


Рисунок 15. Процент хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс при воздействии мелатонином

В группе крыс, обработанных мелатонином 0,01 мг/кг в течение 3 суток, проанализировано 650 метафазных пластинок, из них 4 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций ниже, чем в группе негативного контроля – $0,6 \pm 0,3$ (табл. 13, рис. 15). Aberrаций представлены одиночными фрагментами (ОФ) (табл. 13). При воздействии мелатонином в дозе 0,04 мг/кг (3 суток), проанализировано 650 метафазных пластинок, из них 5 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций ниже, чем в группе негативного контроля

($0,8 \pm 0,3$) (табл. 13, рис. 15). Спектр aberrаций представлен одиночными (60%) и парными фрагментами (ПФ) (40%) (табл. 13).

При изменении времени воздействия до 7 суток мелатонином в дозе 0,04 мг/кг у крыс проанализировано 580 метафазных пластинок, из них 4 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций ниже, чем в группе негативного контроля – $0,8 \pm 0,4$ (табл. 13, рис. 15). Aberrации представлены одиночными фрагментами (табл. 13). Чёткой зависимости «доза-эффект» и «время-эффект» в исследуемых концентрациях при воздействии мелатонином 0,01 мг/кг, 0,04 мг/кг в течение 3 и 7 суток не прослеживается (табл. 13).

В группе крыс, которым мелатонин вводился в дозе 0,01 мг/кг в течение 3 суток и Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг в течение 3 суток, проанализировано 650 метафазных пластинок, из них 16 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в группе позитивного контроля – $2,5 \pm 0,6$ (табл. 13). Спектр aberrаций представлен одиночными (62,5%) и парными (37,5%) фрагментами (табл. 13). При воздействии мелатонином в дозе 0,04 мг/кг в течение 3 суток и Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг в течение 3 суток, проанализировано 525 метафазных пластинок, из них 5 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в группе позитивного контроля – $1,0 \pm 0,4$ (табл. 13, рис. 16). Спектр aberrаций представлен одиночными (80%) и парными (20%) фрагментами (табл. 13).

При изменении последовательности воздействия: Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг в течение 3 суток и мелатонин 0,01 мг/кг в течение 3 суток, проанализировано 620 метафазных пластинок, из них 18 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в группе позитивного контроля – $2,9 \pm 0,7$ (табл. 13, рис. 16). Спектр aberrаций представлен одиночными (66,6%) и парными (33,3%) фрагментами (табл. 13). При воздействии Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг в течение 3 суток и мелатонином в дозе 0,04 мг/кг в течение 3 суток проанализировано 495 метафазных пластинок, из них 14 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в группе позитив-

ного контроля – $2,8 \pm 0,7$ (табл. 13, рис. 16). Спектр aberrаций представлен одиночными (78,6%) и парными (21,4%) фрагментами (табл. 13).

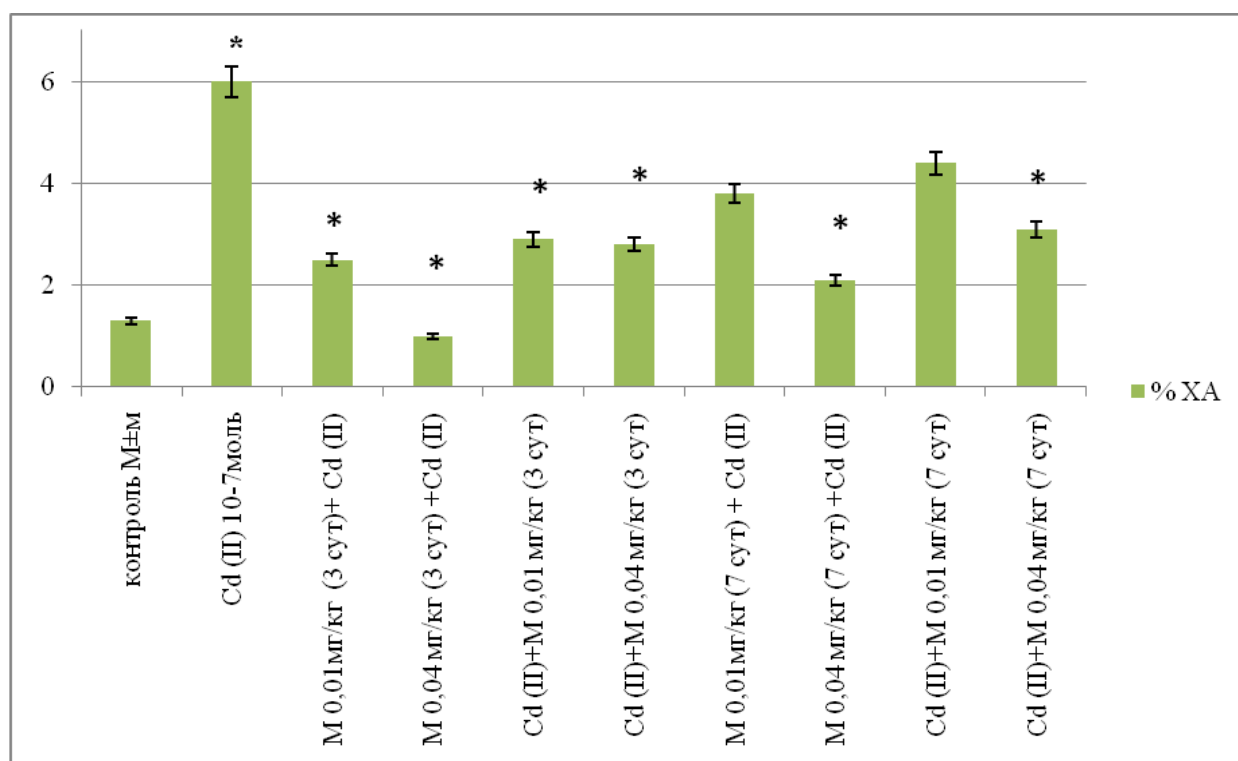


Рисунок 16. Процент хромосомных aberrаций в культуре клеток костного мозга крыс при воздействии мелатонином и Cd (II) (*– $p < 0,05$)

При изменении времени воздействия: мелатонин 0,01 мг/кг в течение 7 суток и Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг в течение 3 суток проанализировано 530 метафазных пластинок, из них 20 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций ниже, чем в группе позитивного контроля и составляет $3,8 \pm 0,8$ (табл. 13, рис. 16). Спектр aberrаций представлен одиночными (75,0%), парными (20,0%) фрагментами и пульверизацией (5%) (табл. 13). При воздействии мелатонином в дозе 0,04 мг/кг в течение 7 суток и Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг в течение 3 суток проанализировано 480 метафазных пластинок, из них 10 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,01$) снизился по отношению к позитивному контролю – $2,1 \pm 0,7$ (табл. 13, рис. 16). Aberrации

представлены одиночными (50,0%), парными (30,0%) фрагментами и пульверизацией (20,0%) (табл. 13).

При изменении последовательности воздействия: мелатонин 0,01 мг/кг в течение 7 суток Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг в течение 3 суток проанализировано 455 метафазных пластинок, из них 20 с хромосомными aberrациями. Процент aberrаций ниже, чем в группе позитивного контроля и составляет $4,4 \pm 0,9$ (табл. 13, рис. 16). Aberrации представлены одиночными фрагментами (табл. 13). При той же последовательности воздействия мелатонином в дозе 0,04 мг/кг проанализировано 550 метафазных пластинок, из них 17 с aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,02$) ниже, чем в группе позитивного контроля ($3,1 \pm 0,7$) (табл. 13, рис. 16). Спектр aberrаций представлен одиночными (58,8%), парными (35,3%) фрагментами и пульверизацией (5,9%) (табл. 13).

В группе крыс, обработанных фитококтейлем 0,02 мл/кг в течение 3 суток, проанализировано 650 метафазных пластинок, из них 5 с aberrациями. Процент хромосомных aberrаций снизился по отношению к негативному контролю до $0,8 \pm 0,3$ (табл. 14, рис. 17). Спектр aberrаций представлен одиночными (60,0%) и парными (40,0%) фрагментами. В группе крыс, обработанных фитококтейлем 0,02 мл/кг в течение 3 суток и Cd (II) проанализировано 700 метафазных пластинок, из них 16 с aberrациями. Процент хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,01$) снизился по отношению к позитивному контролю до $2,3 \pm 0,6$ (табл. 14, рис. 17). Спектр aberrаций представлен одиночными (50,0%), парными (43,7%) фрагментами и пульверизацией (6,3%). При изменении последовательности: Cd (II) в течение 3 суток и фитококтейлем 0,02 мл/кг в течение 3 суток проанализировано 750 метафазных пластинок, из них 28 с aberrациями. Процент хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,05$) снизился по отношению к позитивному контролю до $3,7 \pm 0,7$ (табл. 14, рис. 17). Спектр aberrаций представлен одиночными (64,3%), парными (21,4%) фрагментами, пульверизацией (10,7%) и дицентрическими хромосомами (3,6%) (табл. 14).

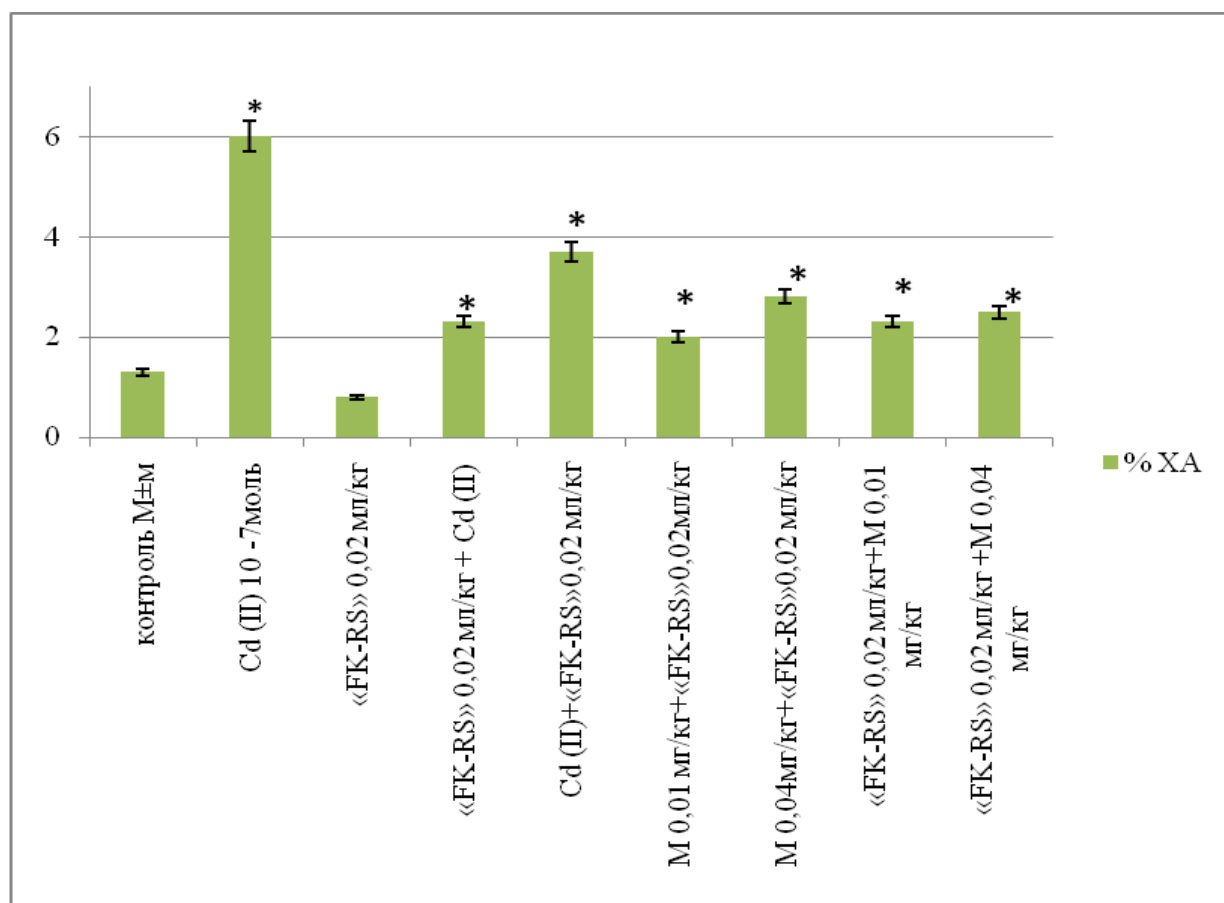


Рисунок 17. Процент хромосомных aberrаций в культуре клеток костного мозга крыс при воздействии мелатонином (3 суток) и фитококтейлем (3 суток) (* – $p < 0,05$)

При последовательном воздействии мелатонином 0,01 мг/кг в течение 3 суток и фитококтейлем 0,02 мл/кг в течение 3 суток проанализировано 740 метафазных пластинок, из них 15 с aberrациями. Процент хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе негативного контроля и составляет $2,0 \pm 0,5$ (табл. 14, рис. 17). Спектр aberrаций представлен одиночными (73,3%) и парными (26,7%) фрагментами. При той же последовательности воздействия мелатонином в дозе 0,04 мг/кг проанализировано 740 метафазных пластинок, из них 21 с aberrациями. Процент хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в негативном контроле и составляет $2,8 \pm 0,6$ (табл. 14, рис. 17). Спектр aberrаций представлен одиночными (52,4%), парными

(33,3%) фрагментами, pulverизацией (9,5%) и слиянием сестринских хроматид (4,8%).

При изменении последовательности воздействия: фитококтейль 0,02 мл/кг в течение 3 суток и мелатонин 0,01 мг/кг в течение 3 суток проанализировано 780 метафазных пластинок, из них 18 с aberrациями. Процент хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,01$) повысился по отношению к негативному контролю до $2,3 \pm 0,5$ (табл. 14, рис. 17). Спектр aberrаций представлен одиночными (44,4%), парными (50,0%) фрагментами и pulverизацией (5,6%). При той же последовательности воздействия большей дозой мелатонина (0,04 мг/кг) проанализировано 790 метафазных пластинок, из них 20 с aberrациями. Процент хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,01$) повысился по отношению к негативному контролю до $2,5 \pm 0,6$ (табл. 14, рис. 17). Спектр aberrаций представлен одиночными (45,0%), парными (25,0%) фрагментами, pulverизацией (15,0%) и слиянием сестринских хроматид (15,0%).

При последовательном воздействии двумя препаратами: мелатонином 0,01 мг/кг (3 суток), фитококтейлем 0,02 мл/кг (3 суток) и кадмием проанализировано 820 метафазных пластинок, из них 33 с aberrациями. Процент aberrаций снизился по отношению к позитивному контролю до $4,0 \pm 0,7$ (табл. 15, рис. 18). Спектр aberrаций представлен одиночными (48,5%), парными (30,3%) фрагментами, pulverизацией (15,2%), кольцевыми хромосомами (3,0%) и слиянием сестринских хроматид (3,0%). При той же последовательности воздействия большей дозой мелатонина (0,04 мг/кг) проанализировано 690 метафазных пластинок, из них 35 с aberrациями. Процент aberrаций – $5,1 \pm 0,8$ (табл. 15, рис. 18). Спектр aberrаций представлен одиночными (48,6%), парными (22,9%) фрагментами, pulverизацией (17,1%), кольцевыми (5,7%), дицентрическими хромосомами (2,8%) и слиянием сестринских хроматид (2,8%).

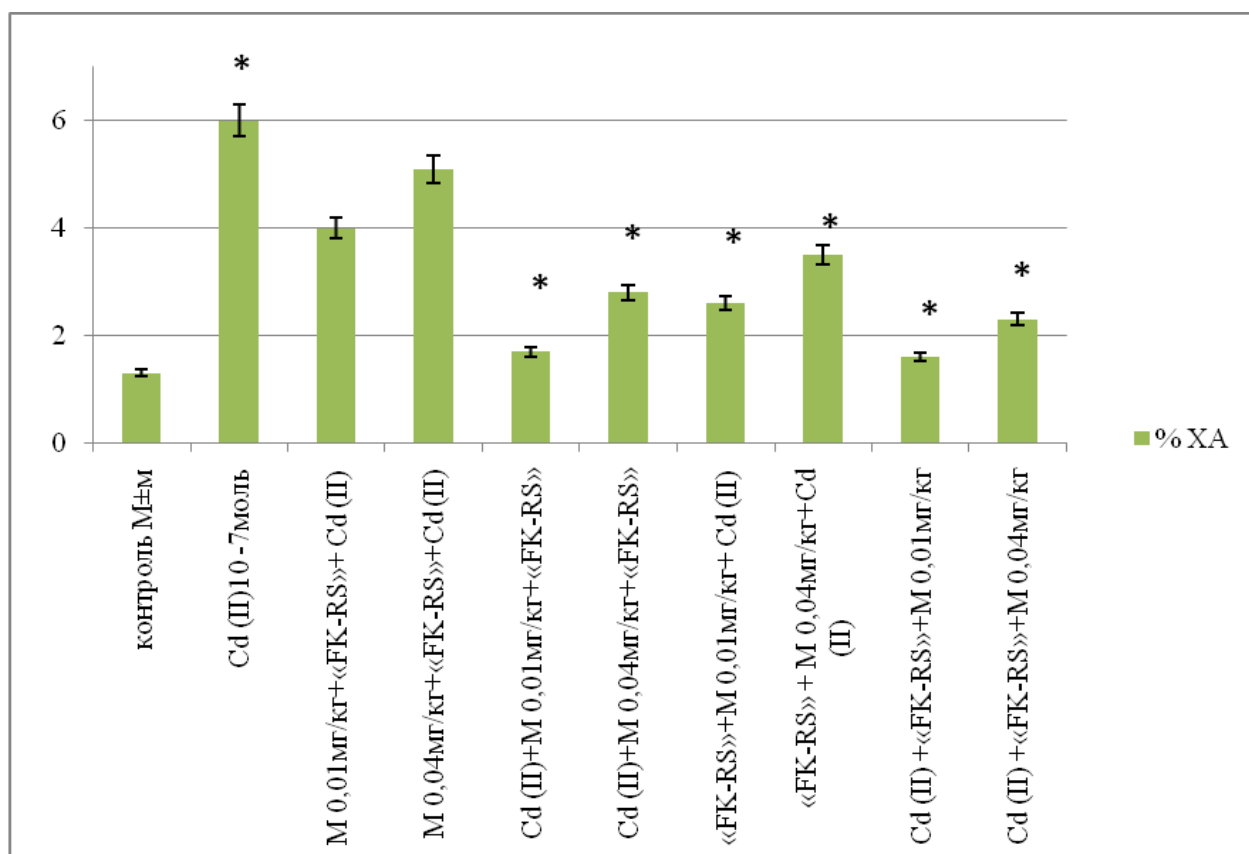


Рисунок 18. Процент хромосомных aberrаций в культуре клеток костного мозга крыс при воздействии мелатонином (3 сут), фитококтейлем (3 сут) и Cd (II) (3 сут) (* – $p < 0,05$)

У крыс, обработанных Cd (II) (3 сут), мелатонином 0,01 мг/кг (3 сут) и фитококтейлем 0,02 мл/кг (3 сут) проанализировано 770 метафазных пластинок, из них 13 с aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,001$) снизился по отношению к позитивному контролю до $1,7 \pm 0,5$ (табл. 15, рис. 18). Спектр aberrаций представлен одиночными (53,8%), парными (38,5%) фрагментами, pulverизацией (7,7%). При той же последовательности воздействия большей дозой мелатонина (0,04 мг/кг) проанализировано 810 метафазных пластинок, из них 23 с aberrациями. Процент aberrаций достоверно ($p < 0,01$) снизился по отношению к позитивному контролю до $2,8 \pm 0,6$ (табл. 15, рис. 18). Спектр aberrаций представлен одиночными (43,5%), парными (34,8%) фрагментами, pulverизацией (21,7%).

При последовательном воздействии фитококтейлем 0,02 мл/кг (3 сут), мелатонином 0,01 мг/кг (3 сут) и Cd (II) (3 сут) проанализировано 720 метафазных пластинок, из них 19 с абберрациями. Процент абберраций достоверно ($p < 0,01$) снизился по отношению к позитивному контролю до $2,6 \pm 0,6$ (табл. 15, рис. 18). Спектр абберраций представлен одиночными (36,8%), парными (52,6%) фрагментами, пульверизацией (10,5%). При той же последовательности воздействия большей дозой мелатонина (0,04 мг/кг) проанализировано 800 метафазных пластинок, из них 28 с абберрациями. Процент абберраций достоверно ($p < 0,05$) снизился по отношению к позитивному контролю до $3,5 \pm 0,6$ (табл. 15, рис. 18). Спектр абберраций представлен одиночными (60,7%), парными (35,7%) фрагментами, пульверизацией (3,6%) (табл. 15).

При последовательном воздействии Cd (II) (3 сут), фитококтейлем 0,02 мл/кг (3 сут) и мелатонином 0,01 мг/кг (3 сут) проанализировано 820 метафазных пластинок, из них 13 с абберрациями. Процент абберраций достоверно ($p < 0,001$) снизился по отношению к позитивному контролю до $1,6 \pm 0,4$ (табл. 15, рис. 18). Спектр абберраций представлен одиночными (61,5%) и парными (38,5%) фрагментами. При той же последовательности воздействия большей дозой мелатонина (0,04 мг/кг) проанализировано 690 метафазных пластинок, из них 16 с абберрациями. Процент абберраций достоверно ($p < 0,01$) снизился по отношению к позитивному контролю до $2,3 \pm 0,6$ (табл. 15, рис. 18). Спектр абберраций представлен одиночными (56,3%), парными (43,7%) фрагментами (табл. 15).

Анализ клеток костного мозга крыс линии *Wistar*, обработанных мелатонином подтвердил отсутствие у гормона кластогенных свойств. Применение мелатонина 0,01 мг/кг и 0,04 мг/кг привело к достоверному снижению уровня спонтанного и индуцированного Cd (II) мутагенеза. Достоверных различий при изменении последовательности воздействия мелатонином и кадмием нет. «Доза-эффект» и «время-эффект» в диапазоне исследуемых концентраций при воздействии в течение 3 и 7 суток не прослеживаются. Процент хромосомных абберраций под влиянием препарата снизился, но соотношение хроматидных и

хромосомных aberrаций существенно не изменилось, что свидетельствует о проявлении защитных свойств мелатонина на всех стадиях деления клетки (Березова Д.Т., 2010).

Фитококтейль (0,02 мл/кг) у крыс не проявил кластогенных свойств; напротив, снизил уровень спонтанного и индуцированного кадмием мутагенеза. При последовательном применении мелатонина и фитококтейля достоверно увеличился процент хромосомных aberrаций (рис. 17). Фитококтейль «FK-RS» имеет сложный состав (родиола розовая, солодка голая, элеутерококк, девясил) (приложение 5) и широкий диапазон действия, применение в комплексе с фитоадаптогенами мелатонина (приложение 4), имеющего многообразные биологические эффекты усложняет прогнозирование их взаимодействия в организме. Возможными причинами мутагенеза при применении двух препаратов может быть изменение метаболизма и усиление воздействия при их совместном использовании. Комплексное применение этих препаратов недопустимо и для хронокоррекции патологических десинхронозов у студентов-медиков мелатонин использован в виде монотерапии.

Таблица 13

Уровень и спектр aberrаций в культуре клеток костного мозга крыс при воздействии мелатонином

№	вариант эксперимента, доза, время воздействия (сутки)	к-во МП	к-во МП с ХА	к-во ХА	% ХА±m	спектр ХА						Std	p
						ОФ	ПФ	пул	кол	диц	ССХ		
1	контроль М±m	640	8	8	1,3±0,4	5	3	-	-	-	-	-	-
2	Cd (II) 10 ⁻⁷ моль (3 сут)	700	42	42	6,0±0,9	21	9	4	1	3	4	4,8	0,001
3	М 0,01 мг/кг (3 сут)	650	4	4	0,6±0,3	4	-	-	-	-	-	1,4	-
4	М 0,04 мг/кг (3 сут)	650	5	5	0,8±0,3	3	2	-	-	-	-	0,9	-
5	М 0,04 мг/кг (7 сут)	580	4	4	0,8±0,4	4	-	-	-	-	-	0,9	-
6	М 0,01мг/кг (3 сут) + Cd (II) (3 сут)	650	16	16	2,5±0,6	10	6	-	-	-	-	3,2	0,01
7	М 0,04 мг/кг (3 сут)+Cd (II) (3 сут)	525	5	5	1,0±0,4	4	1	-	-	-	-	5,1	0,001
8	Cd (II) (3 сут)+М 0,01 мг/кг (3 сут)	620	18	18	2,9±0,7	12	6	-	-	-	-	2,7	0,01
9	Cd (II) (3 сут)+М 0,04 мг/кг (3 сут)	495	14	14	2,8±0,7	11	3	-	-	-	-	2,8	0,01
10	М 0,01мг/кг (7 сут) + Cd (II) (3 сут)	530	20	20	3,8±0,8	15	4	1	-	-	-	1,8	0,1
11	М 0,04 мг/кг (7 сут) +Cd (II) (3 сут)	480	10	10	2,1±0,7	5	3	2	-	-	-	3,4	0,01
12	Cd (II) (3 сут)+ М 0,01 мг/кг (7 сут)	455	20	20	4,4±0,9	10	10	-	-	-	-	1,3	-
13	Cd (II) (3 сут)+М 0,04 мг/кг (7 сут)	550	17	17	3,1±0,7	10	6	1	-	-	-	2,5	0,02

t-критерий Стьюдента в группах крыс, обработанных мелатонином рассчитан по отношению к негативному контролю (интактные крысы); мелатонином и Cd (II) к позитивному контролю (крысы, обработанные Cd (II))

Таблица 14

Уровень и спектр aberrаций в культуре клеток костного мозга крыс при воздействии
фитококтейлем, Cd (II) и мелатонином

№	вариант эксперимента, доза, время воздействия (сутки)	к-во МП	МП с ХА	к-во ХА	% ХА $\pm m$	спектр ХА						Std	p
						ОФ	ПФ	пул	кол	диц	ССХ		
1	контроль М $\pm$ м	640	8	8	1,3 $\pm$ 0,4	5	3	-	-	-	-	-	-
2	Cd (II) 10 ⁻⁷ моль мл/кг (3 сут)	700	42	42	6,0 $\pm$ 0,9	21	9	4	1	3	4	4,8	0,001
3	«FK-RS» 0,02 мл/кг (3 сут)	650	5	5	0,8 $\pm$ 0,3	3	2	-	-	-	-	1,0	-
4	«FK-RS» 0,02 мл/кг + Cd (II)	700	16	16	2,3 $\pm$ 0,6	8	7	1	-	-	-	3,4	0,01
5	Cd (II) (3 сут) + «FK-RS» 0,02 мл/кг (3 сут)	750	28	28	3,7 $\pm$ 0,7	18	6	3	-	1	-	2,0	0,05
6	М 0,01 мг/кг (3 сут) + «FK-RS» 0,02 мл/кг (3 сут)	740	15	15	2,0 $\pm$ 0,5	11	4	-	-	-	-	3,9	0,001
7	М 0,04 мг/кг (3 сут) + «FK-RS» 0,02 мл/кг (3 сут)	740	21	21	2,8 $\pm$ 0,6	11	7	2	-	-	1	2,9	0,01
8	«FK-RS» 0,02 мл/кг (3 сут) + М 0,01 мг/кг (3 сут)	780	18	18	2,3 $\pm$ 0,5	8	9	1	-	-	-	3,6	0,01
9	«FK-RS» 0,02 мл/кг (3 сут) + М 0,04 мг/кг (3 сут)	790	20	20	2,5 $\pm$ 0,6	9	5	3	-	-	3	3,2	0,01

t-критерий Стьюдента в группах крыс, обработанных мелатонином рассчитан по отношению к негативному контролю (интактные крысы); мелатонином и Cd (II) к позитивному контролю (крысы, обработанные Cd (II))

Таблица 15

Уровень и спектр aberrаций в культуре клеток костного мозга крыс при воздействии мелатонином (3 суток) и фитококтейлем (3 суток) и Cd (II) (3 суток)

№	вариант эксперимента, доза	к-во МП	к-во МП с ХА	к-во ХА	% ХА±m	спектр ХА						Std	p
						ОФ	ПФ	пул	кол	диц	ССХ		
1	контроль М±m	640	8	8	1,3±0,4	5	3	-	-	-	-	-	-
2	Cd (II)10 ⁻⁷ моль	700	42	42	6,0±0,9	21	9	4	1	3	4	4,8	0,001
3	М 0,01мг/кг + «FK-RS»+ Cd (II)	820	33	33	4,0±0,7	16	10	5	1	-	1	1,8	0,1
4	М 0,04 мг/кг + «FK-RS» + Cd (II)	690	35	35	5,1±0,8	17	8	6	2	1	1	1,1	-
5	Cd (II)+М 0,01мг/кг+«FK-RS»	770	13	13	1,7±0,5	7	5	1	-	-	-	4,2	0,001
6	Cd (II)+М 0,04мг/кг+«FK-RS»	810	23	23	2,8±0,6	10	8	5	-	-	-	2,9	0,01
7	«FK-RS» +М 0,01мг/кг+ Cd (II)	720	19	19	2,6±0,6	7	10	2	-	-	-	3,1	0,01
8	«FK-RS» + М 0,04мг/кг+Cd (II)	800	28	28	3,5±0,6	17	10	1	-	-	-	2,3	0,05
9	Cd (II) + «FK-RS» + М 0,01мг/кг	820	13	13	1,6±0,4	8	5	-	-	-	-	4,5	0,001
10	Cd (II) + «FK-RS»+М 0,04мг/кг	690	16	16	2,3±0,6	9	7	-	-	-	-	3,4	0,01

t-критерий Стьюдента в группах крыс, обработанных мелатонином и фитококтейлем рассчитан по отношению к негативному контролю (интактные крысы); обработанных мелатонином, фитококтейлем и Cd (II) к позитивному контролю (крысы, обработанные Cd (II))

3.3. Изучение антимутагенных свойств мелатонина при спонтанном мутагенезе у студентов-медиков

Современная цитогенетика в первую очередь опирается на изучение хромосом в лимфоцитах человека. Культура лимфоцитов обладает рядом преимуществ по сравнению с другими объектами, используемыми в качестве тест-систем. Большим достоинством исследований по структурной изменчивости хромосом в культуре лейкоцитов человека является возможность количественного и качественного учета, обеспечивающего наглядность и объективность результатов анализа (Бочков Н.П., 1972).

В цитогенетических исследованиях принимали участие 38 волонтеров, студентов (♀) 3 курса Северо-Осетинской медицинской академии в возрасте от 19 до 22 лет, составивших две группы: контрольную (19 человек) и экспериментальную (19 человек). На основании результатов первичного исследования временной организации физиологических функций практически здоровых студентов разделили на три группы: 1 уровень здоровья – успешно адаптированные студенты; 2 уровень здоровья – студенты с физиологическим десинхронозом; 3 уровень здоровья – студенты с патологическим десинхронозом – доклиническими нарушениями здоровья. Изучены биоритмы интегральных показателей сердечно-сосудистой системы, обмена веществ и чувства времени и пространства, проанализировано 418 синусоид (результаты хрономедицинских исследований описаны в главе 4).

В контрольной группе, состоящей из 7 успешно адаптированных и 12 человек с физиологическим десинхронозом дважды с интервалом 7 суток исследованы хромосомные aberrации, возникшие в результате спонтанного мутагенеза. Всего проанализировали 3529 метафазных пластинок (160-180 у каждого обследуемого), из них 52 с хромосомными aberrациями (табл. 16).

В экспериментальную группу вошли 19 студентов с патологическим десинхронозом. В этой группе определяли уровень хромосомных aberrаций до и после приёма 3 мг мелатонина за 0,5-1 час до сна в течение 7 суток. Всего

проанализировали 3151 метафазных пластинок (160-180 у каждого обследуемого), из них 27 с хромосомными aberrациями (табл. 16).

Процент хромосомных aberrаций в контрольной группе при первом обследовании составил $1,50 \pm 0,28$ (табл. 16, рис. 19), спектр aberrаций представлен одиночными фрагментами (51,8%), парными фрагментами (33,3%), дицентрическими хромосомами (7,4%) и слиянием сестринских хроматид (7,4%) (табл. 16). Через семь суток достоверных изменений в уровне спонтанных мутаций не выявлено – он составил $1,45 \pm 0,29$ (табл. 16, рис. 19), aberrации хроматидного типа представлены в основном одиночными фрагментами (52,0%), а aberrации хромосомного типа в значительной степени представлены парными фрагментами (36,0%), дицентрическими хромосомами (8,0%) и слиянием сестринских хроматид (4,0%) (табл. 16).

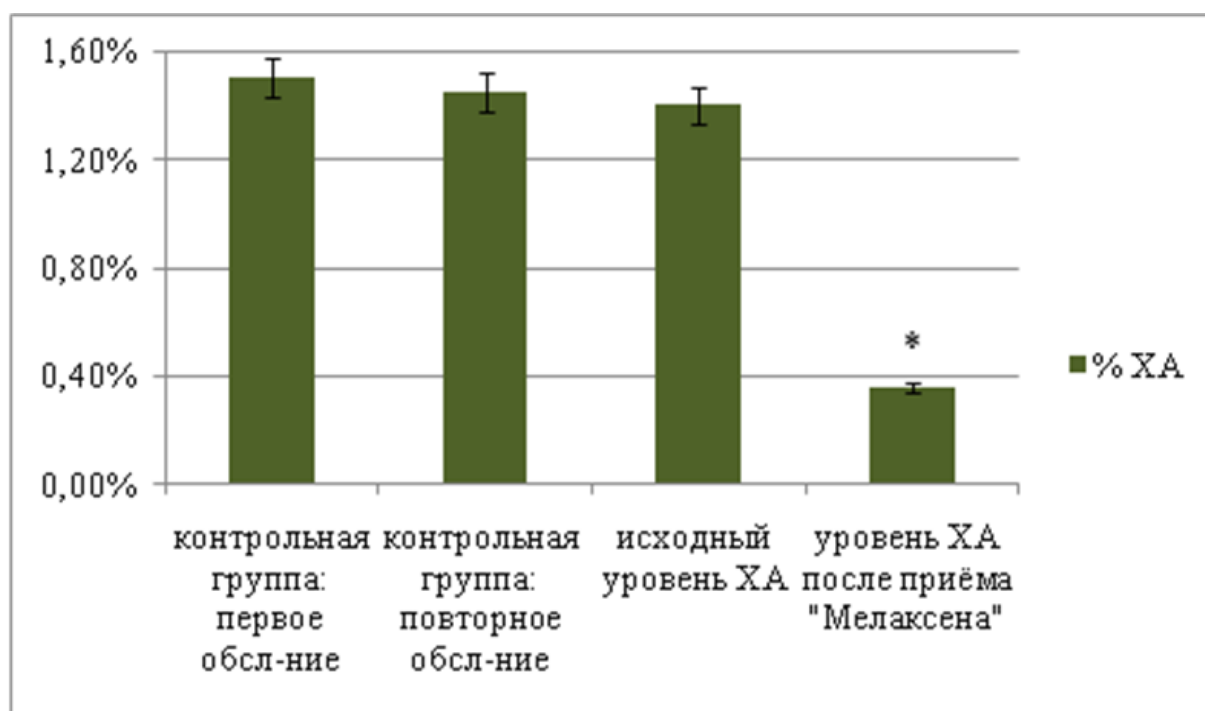


Рисунок 19. Результаты цитогенетического обследования студентов-медиков до и после приёма 3 мг мелатонина (* – $p < 0,01$)

При первом обследовании в экспериментальной группе (студенты-медики с патологическим десинхронозом) процент хромосомных aberrаций составил

1,41±0,30 (табл. 16, рис. 19), спектр aberrаций представлен одиночными фрагментами (47,6%), парными фрагментами (33,4%), дицентрическими хромосомами (9,5%) и слиянием сестринских хроматид (9,5%) (табл. 16).

После приёма мелатонина процент хромосомных aberrаций достоверно ($p<0,01$) снизился почти в 4 раза и составил 0,36±0,15 (табл. 16, рис. 19). Спектр aberrаций представлен одиночными фрагментами (50,0%), парными фрагментами (33,3%), дицентрическими хромосомами (16,7%) (табл. 16), т.е. процент хромосомных aberrаций снизился, но соотношение хроматидных и хромосомных aberrаций существенно не изменилось, что свидетельствует о проявлении защитных свойств мелатонина на всех стадиях деления клетки.

Цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови человека подтвердили безопасность приёма мелатонина и способность подавлять возникающие в организме под влиянием генотоксикантов окружающей среды спонтанные мутации. Мелатонин противодействует химической агрессии, воздействию ксенобиотиков, связывает ионы металлов с переменной валентностью, проявляющие в организме прооксидантное действие, защищает макромолекулы клетки – ДНК, белки и липиды от окислительного повреждения, ингибирует образующиеся при перекисном окислении липидов токсичные гидроксильные радикалы, пероксинитрит, синглетный кислород и пероксильный радикал. Стимулирует активность глутатион-пероксидазы, супероксиддисмутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, γ -глутамилцистеиназы (Малиновская Н.К., 2004; Забелин В.Д., 2006; Арушанян Э.Б., 2007; Каладзе Н.Н., 2010; Пикалова Л.В. и соавт., 2010; Джериева И.С. и соавт., 2011; Митчиев А.К. и соавт., 2012; Reiter R.J., 2007-2010), чем, вероятно, объясняются его генопротекторные свойства.

Таблица 16

Хромосомные aberrации и их спектр до и после приёма мелатонина в течение 7 суток

исследуемые группы	вариант эксперимента	кол-во МП	МП с ХА	кол-во ХА	%ХА±m	Std	p	спектр ХА (%)			
								ОФ	ПФ	диц	ССХ
контрольная группа (19 человек)	первое обследование	1805	27	27	1,50±0,28			14 (51,8)	9 (33,3)	2 (7,4)	2 (7,4)
	повторное обследование с интервалом 7 суток	1724	25	25	1,45±0,29	0,1	-	13 (52,0)	9 (36,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
экспериментальная группа (19 человек)	до приёма мелатонина	1488	21	21	1,41±0,30	0,2	-	10 (47,6)	7 (33,4)	2 (9,5)	2 (9,5)
	после приёма 3 мг мелатонина в течение 7 суток	1663	6	6	0,36±0,15	3,3	0,01	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)

При первом обследовании экспериментальной группы t-критерий Стьюдента рассчитан по отношению к результатам первого обследования контрольной группы, при повторном обследовании (после приёма мелатонина) t-критерий Стьюдента рассчитан по отношению к результатам повторного обследования контрольной группы

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОНОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ДЕСИНХРОНОЗОМ

4.1. Анализ динамики частоты и выраженности патологических десинхронозов у студентов-медиков

В течение нескольких лет сотрудниками Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук проводится хрономониторинг качества и уровня здоровья студентов-медиков Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Изучается состояние биологических ритмов показателей физиологических систем (систолического, диастолического давления, пульса, аксиллярной температуры) и психофизиологических функций (чувство времени по длительности «индивидуальной минуты», отмеривание заданного интервала пространства – единицей отмеривания пространства – «индивидуальный дециметр»). Обследуется 300-500 человек в год. Каждый обследуемый, в среднем, находится под наблюдением 3-5 лет и обследуется 3-4 раза в год.

Проанализировано более 70 тысяч измерений, собранных ритмометрически с трёхчасовыми интервалами в трёхсуточных программах, оцененных методом модифицированного косинор-анализа биоритмов физиологических и психофизиологических функций с оценкой ритмов с неизвестным периодом.

В результате хроноанализа структуры здоровья в период с 2006 по 2011 гг. выявлена тенденция ухудшения качества и уровня здоровья студентов-медиков, что проявляется прогрессирующим увеличением процента лиц с доклиническими нарушениями здоровья – патологическими десинхронозами, в дальнейшем переходящими в манифестные формы патологии. Доля успешно адаптированных лиц соответственно снижается (рис. 20) (Урумова Л.Т., 2009-2010; Хетагурова Л.Г., 2009; Такоева и соавт., 2011).

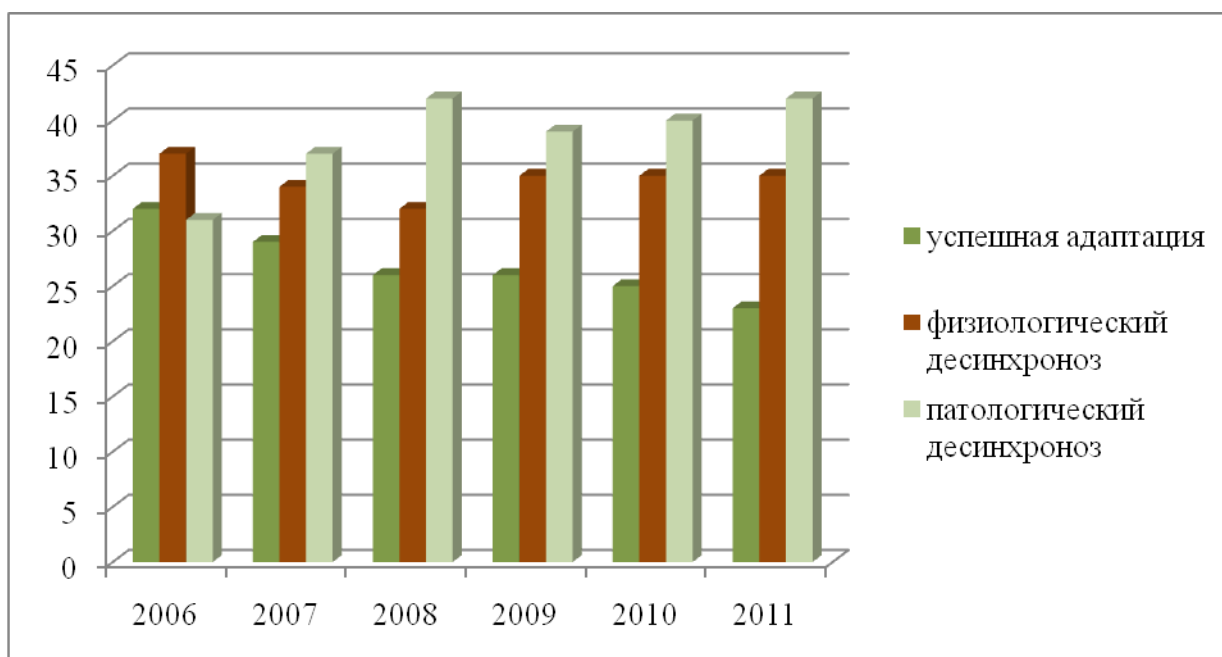


Рисунок 20. Хроноанализ структуры здоровья студентов-медиков (♀) 3 курса СОГМА в возрасте от 19 до 22 лет в период с 2006 по 2011 гг.

4.2. Коррекция патологического десинхроноза у студентов-медиков мелатонином

Исследована возможность коррекции мелатонином патологических десинхронозов, развивающихся у студентов в период учебной деятельности. В исследованиях принимали участие 78 волонтеров, студентов (♀) 3 курса Северо-Осетинской государственной медицинской академии в возрасте от 19 до 22 лет.

При оценке хронотипа по анкете Эстберга у студентов-медиков получены следующие соотношения: 12,8% с четко выраженным утренним, 16,7% со слабо выраженным утренним хронотипом, доминируют лица с индифферентным хронотипом – 43,6%, 11,5% со слабо выраженным и 15,4% с четко выраженным вечерним хронотипом (рис. 21).

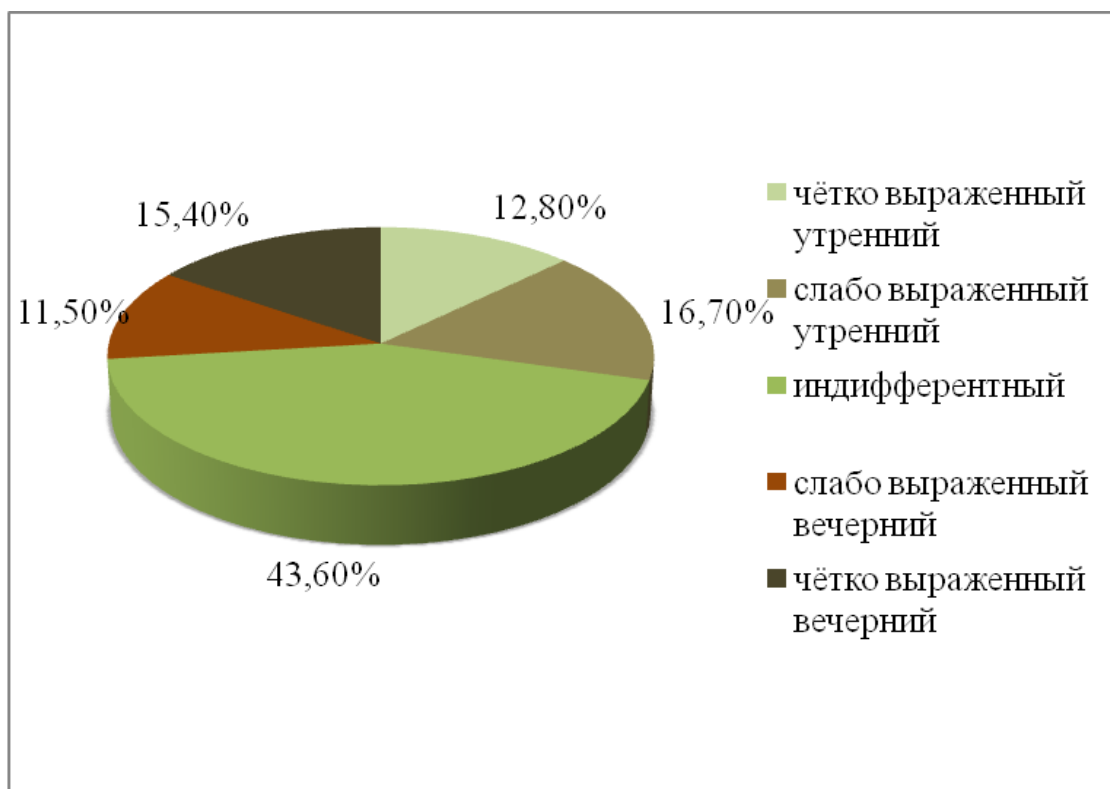


Рисунок 21. Распределение студентов-медиков по хронотипу

По результатам ауторитмометрии студенты-медики распределены на 3 группы здоровья. В первую группу вошли 18 человек с гармоничной временной организацией физиологических функций (рис. 22): большинство ритмов (67-76%) достоверны, среди них преобладают циркадианные частоты (65-70%); ритмы сопряженных систем синфазны, мезоры, амплитуда и характеристики акрофаз в пределах нормальных колебаний, акрофазы соответствуют хронотипу обследуемых, зона их блуждания по оси времени в пределах 2-4 часов. Результаты анализа в этой группе свидетельствуют об успешной адаптации (I уровень здоровья) (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Урумова Л.Т. и соавт., 2009-2010).

Во вторую группу вошли 27 человек с физиологическим десинхронозом (рис. 22): снижение доли достоверных ритмов до 52%, в основном за счёт снижения циркадианных частот, увеличение доли ультрадианных ритмов на 5-10%, нарушение синфазности ритмов сопряженных систем организма, уве-

личение амплитуд и зоны блуждания акрофаз ритмов от 4 до 6 часов. Описанные сдвиги свидетельствуют о поиске адаптации и позволяют сохранять мезоры ритмов в нормальных пределах (II уровень здоровья) (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Урумова Л.Т. и соавт., 2009-2010).

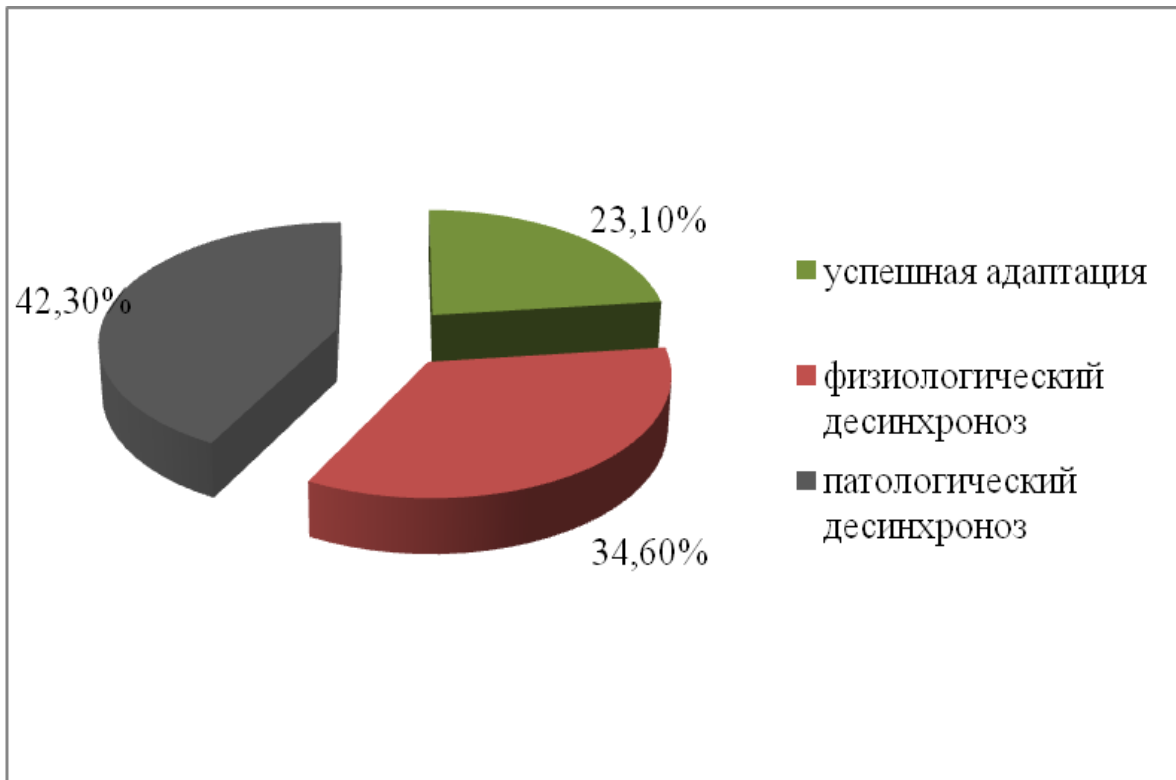


Рисунок 22. Распределение студентов по принципу временной организации

В третью группу вошли 33 человека (рис. 22) с выраженными нарушениями временной организации физиологических функций, у них высокая доля недостоверных ритмов ($>50\%$), в спектре достоверных снижена доля циркадианных частот до $40,5\%$, увеличена доля ультрадианных ритмов до $46,4\%$, снижены амплитуды ритмов, они асинфазны, акрофазы ритмов не соответствуют хронотипу обследуемых, увеличена зона их блуждания (более 6 часов). Студенты предъявляют жалобы на снижение работоспособности, памяти, внимания, нарушение сна, ухудшение аппетита, повышенную утомляемость, головные боли. Указанные признаки свидетельствуют о неудовлетво-

рительной адаптации, перенапряжении адаптационных механизмов и расценены как состояние патологического десинхроноза – доклинические нарушения здоровья (III уровень здоровья) (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Урумова Л.Т. и соавт., 2009-2010).

В группе студентов с патологическим десинхронозом доминируют лица с чётко выраженным вечерним хронотипом – 30,3% и 27,3% с чётко выраженным утренним хронотипом. Со слабо выраженным утренним хронотипом 12,1%, с индифферентным 24,2% и 6,1% со слабо выраженным вечерним хронотипом (рис. 23). Высокий процент патологических десинхронозов у студентов-медиков с вечерним хронотипом связан, вероятно, с ранним началом занятий и большими нагрузками в первой половине дня – период, когда у них низкая трудоспособность.

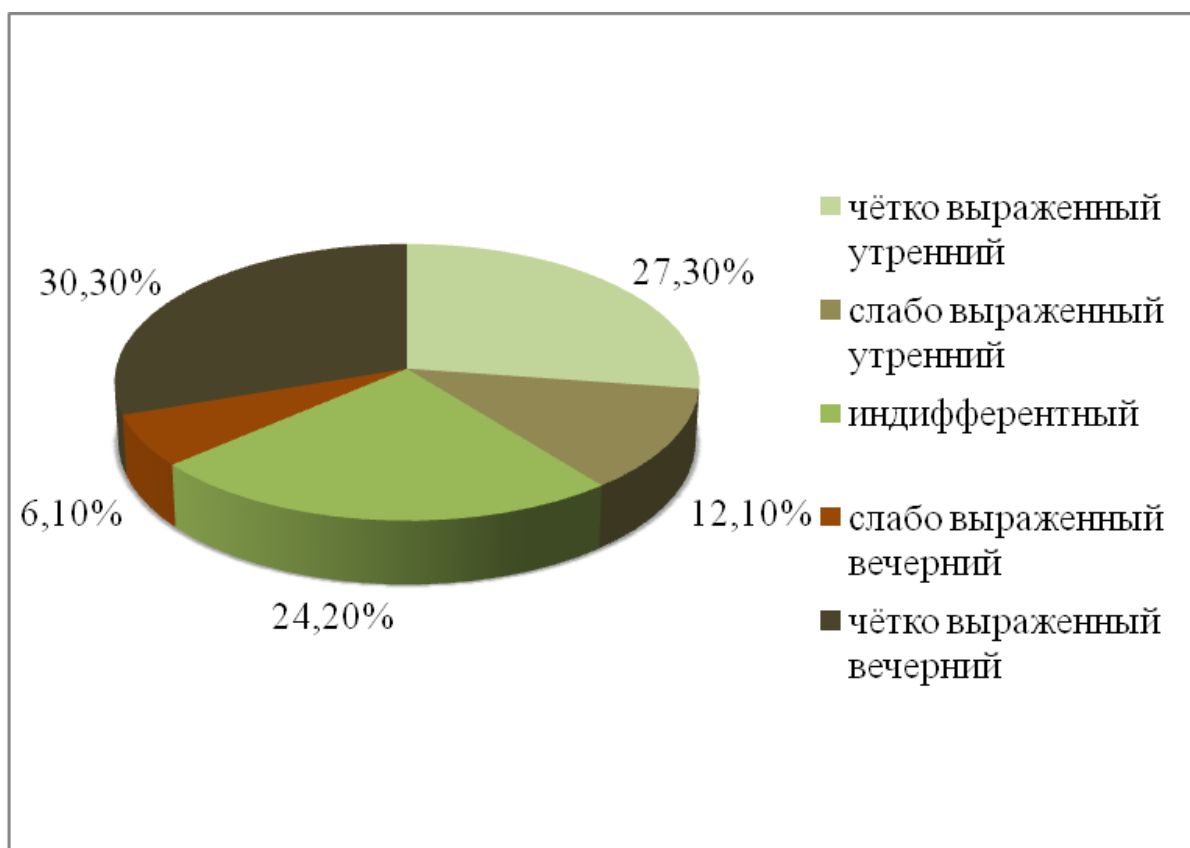


Рисунок 23. Распределение студентов с патологическим десинхронозом по хронотипу

Группа студентов с патологическим десинхронозом разделена на две подгруппы по степени его проявления. Студенты с менее выраженными нарушениями архитектоники биологических ритмов – 14 человек (подгруппа III А) принимали 0,75 мг мелатонина за 0,5-1 час до сна. Студенты с более выраженными нарушениями параметров ритмов, диссонмией, с жалобами на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, головные боли, нарушение аппетита – 19 человек (подгруппа III В), принимали 3 мг мелатонина за 0,5-1 час до сна в течение 7 суток. После курса хронокоррекции студентов-медиков с патологическим десинхронозом обследовали повторно.

При групповом анализе общего спектра биологических ритмов физиологических функций у студентов с патологическим десинхронозом после хронокоррекции 0,75 мг мелатонина отмечено увеличение доли достоверных ритмов до 57,1% (в 1,4 раза) за счет увеличения циркадианных частот до 55,7% (в 1,4 раза), снижение доли ультрадианных ритмов до 26,1% (в 1,7 раз).

В группе студентов принимавших 3 мг мелатонина доля достоверных ритмов увеличилась до 56,9% (в 1,4 раза), в спектре достоверных увеличился процент циркадианных частот до 54,6 (в 1,3 раза), доля ультрадианных ритмов снизилась до 29,4% (в 1,6 раз) (табл. 17). Известно, что мелатонин, взаимодействуя с рецепторами, локализованными в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, синхронизирует свободно-текущие циркадианные ритмы и корректирует эндогенные ритмы относительно экзогенных ритмов окружающей среды (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Рапопорт С.И., 2012) и таким образом повышает адаптационные возможности организма.

Таблица 17

Спектр биоритмов физиологических функций у студентов-медиков с патологическим десинхронозом до и после коррекции мелатонином

синусоиды ритмов: САД, ДАД справа и слева, пульс, t° тела, ИМ, ИД при открытых и закрытых глазах	достоверные ритмы % (абс.)				недостоверные ритмы % (абс.)
	всего	ультра- дианные	цирка- дианные	инфра- дианные	
подгруппа III А до хро- нокоррекции (n – 154)	41,6 (64)	43,8 (28)	40,6 (26)	15,6 (10)	58,4 (90)
подгруппа III А после приёма 0,75 мг М (n – 154)	57,1 (88)	26,1 (23)	55,7 (49)	18,2 (16)	42,9 (66)
подгруппа III В до хро- нокоррекции (n – 209)	40,2 (84)	46,4 (39)	40,5 (34)	13,1 (11)	59,8 (125)
подгруппа III В после приёма 3 мг М (n – 209)	56,9 (119)	29,4 (35)	54,6 (65)	16,0 (19)	43,1 (90)

n- количество проанализированных синусоид

Акрофазы большинства ритмов в обеих подгруппах после хронокоррекции сдвинулись в соответствии с хронотипом обследуемых, уменьшились зоны их блуждания на 1,5-2 часа, отмечена тенденция к снижению мезоров интегральных показателей (АД, ЧСС и аксиллярной температуры), увеличилась амплитуда ритмов. Изменение этих показателей свидетельствует об увеличении ёмкости адаптационных возможностей обследуемых студентов-медиков.

Длительность «индивидуальной минуты» и показатели «индивидуального дециметра» у студентов-медиков, принимавших мелатонин, в обеих подгруппах повысились и приблизились к значениям нормы (табл. 19), что свидетельствует об улучшении пространственно-временного восприятия, механизмов адаптации и снижении эмоционального напряжения.

Таблица 18

Мезоры и амплитуды ритмов показателей физиологических функций у студентов-медиков с патологическим десинхронозом по данным группового хроноанализа до и после приёма мелатонина

параметры ритмов	группы студентов	САДd	САДs	ДАДd	ДАДs	t°d	t°s	ЧСС	ИМ		ИД	
									ОГ	ЗГ	ОГ	ЗГ
мезор	подгруппа III А до коррекции	119,8	120,1	81,2	82,2	36,68	36,67	71,6	54,1	51,8	8,8	8,2
	подгруппа III А после приёма 0,75 мг М	118,2	118,5	77,8	78,1	36,61	36,57	65,4	57,9	56,4	9,5	8,9
	подгруппа III В до коррекции	122,4	123,9	82,6	80,9	36,67	36,69	73,6	53,6	50,9	8,4	7,9
	подгруппа III В после приёма 3 мг М	119,7	118,9	79,3	78,2	36,63	36,62	66,8	55,1	54,7	9,3	8,7
амплитуда	подгруппа III А до коррекции	2,37	2,64	3,02	2,14	0,08	0,09	4,0	2,01	3,12	0,76	0,96
	подгруппа III А после приёма 0,75 мг М	3,26	3,89	4,19	4,34	0,16	0,14	6,3	4,67	4,32	1,27	1,35
	подгруппа III В до коррекции	1,87	2,01	2,08	2,12	0,06	0,07	4,4	2,78	3,22	0,92	1,01
	подгруппа III В после приёма 3 мг М	3,29	3,37	3,04	3,29	0,13	0,11	5,8	4,91	5,52	1,18	1,38

Таблица 19

Показатели «индивидуальной минуты» и «индивидуального дециметра» при открытых и закрытых глазах у студентов-медиков с патологическим десинхронозом до и после коррекции мелатонином

группы студентов	показатели			
	ИМ при открытых глазах	ИМ при закрытых глазах	ИД при открытых глазах	ИД при закрытых глазах
подгруппа III А до коррекции	54,1±6,7	51,8±2,6	8,8±0,7	8,2±0,5
подгруппа III А после приёма 0,75 мг мелатонина	57,9±3,9	56,4±4,5	9,5±0,4	8,9±0,3
подгруппа III В до коррекции	53,6±3,5	50,9±3,5	8,4±0,6	7,9±0,4
подгруппа III В после приёма 3 мг мелатонина	55,1±2,7	54,7±3,3	9,3±0,1	8,7±0,8

Коррекция патологического десинхроноза 0,75 мг мелатонина, способствовала повышению показателей теста «САН»: самочувствия на 3,6%, активности на 5,7%, настроения на 9,9%; приём 3 мг мелатонина улучшил показатели самочувствия на 4,1%, активности на 6,0%, настроения на 15,2% (табл. 20). Мелатонин в большей степени повлиял на показатели настроения, в меньшей на самочувствие. Влияние мелатонина на показатели настроения обследуемых связано с психотропной активностью гормона реализуемой посредством серотонинергических механизмов, путем изменения активности стриатных механизмов за счет модуляции дофаминергической передачи и влиянием на ГАМК-ергические нейроны. Мелатонин ослабляет возбудимость гиппокампа и других эмоциогенных структур, стабилизирует психоэмоциональную сферу за счёт ограничения тревожности, антистрессорных свойств, восстановления дезорганизованных колебательных процессов в организме (Арушанян Э.Б., 2007; Мендель В.Э. и соавт., 2010).

Показатели теста «САН» у студентов-медиков с патологическим десинхронозом до и после коррекции мелатонином

группы студентов	показатели		
	самочувствие	активность	настроение
подгруппа III А до коррекции	4,96±1,3	4,89±1,3	4,74±1,3
подгруппа III А после приёма 0,75 мг мелатонина	5,14±1,4	5,17±1,4	5,21±1,4
подгруппа III В до коррекции	4,82±1,1	4,78±1,1	4,47±1,0
подгруппа III В после приёма 3 мг мелатонина	5,02±1,2	5,07±1,2	5,15±1,2

После хронокоррекции обследуемые отмечали улучшение сна: уменьшение времени засыпания, улучшение самочувствия при пробуждении. Седативные свойства мелатонина описаны многими исследователями, применявшими его при нарушениях сна, сопровождающих разные виды патологии (Ковальзон В.Н., 2004; Забелин В.Д., 2006; Левин Я.И., 2008-2011; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Полуэктов М.Г. и соавт., 2012).

На рисунке 24 представлены результаты индивидуального хроноанализа физиологических и психофизиологических функций студентки К-ой Л. (19 лет) с чётко выраженным вечерним хронотипом до и после приёма 3 мг мелатонина в течение 7 суток. До хронокоррекции предъявляла жалобы на нарушение сна, повышенную утомляемость. По результатам ауторитмометрии зачислена в группу студентов с патологическим десинхронозом (подгруппа III В): снижен процент достоверных ритмов, в спектре достоверных снижена доля циркадианных, увеличена доля ультрадианных частот, снижены амплитуды ритмов, зона блуждания акрофаз более 6 часов. После хронокоррекции количество достоверных ритмов увеличилось, в спектре достоверных увеличилась доля циркадианных частот, увеличилась амплитуда рит-

мов, снизились мезоры ритмов АД, уменьшилась зона блуждания акрофаз ритмов на два часа. Увеличилась длительность «индивидуальной минуты» и величина «индивидуального дециметра» при открытых и закрытых глазах. Повысились показатели теста «САН». Обследуемая отмечает улучшение работоспособности и восстановление сна.

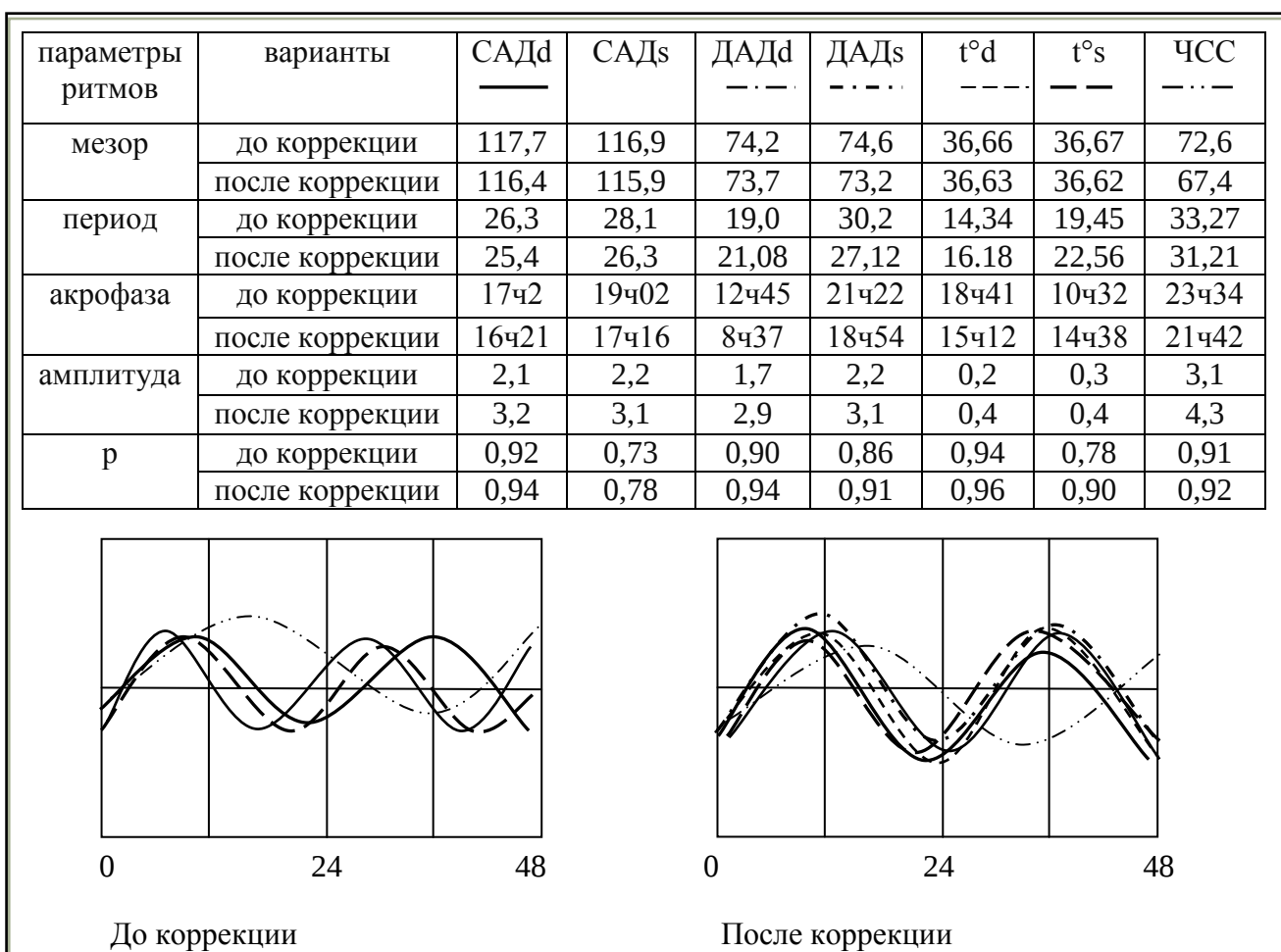


Рисунок 24. Индивидуальный хроноанализ ритмов показателей физиологических функций студентки К-вой Л. (19 лет) с патологическим десинхроном до и после приёма 3 мг мелатонина

Для выяснения взаимосвязи между нарушениями временной организации физиологических функций и уровнем хромосомных aberrаций, был проведён корреляционный анализ между уровнем хромосомных aberrаций и процентом достоверных ритмов у студентов с патологическим десинхроном. Получена средняя отрицательная связь (-0,52) – обратно пропорцио-

нальная зависимость – чем меньше достоверных ритмов и тяжелее проявления десинхроноза, тем выше уровень хромосомных aberrаций. После приёма мелатонина между этими параметрами также выявлена отрицательная взаимосвязь (-0,61) (табл. 21).

Таблица 21

Корреляционные связи между хромосомными aberrациями (%) и достоверными ритмами (%) у студентов-медиков с патологическим десинхронозом до и после приёма 3 мг мелатонина

показатели	коэффициент корреляции Спирмена
достоверные ритмы и хромосомные aberrации до приёма мелатонина	-0,52
достоверные ритмы и хромосомных aberrаций после приёма мелатонина	-0,61

Описанные изменения свидетельствуют о повышении устойчивости и гармоничности системы временной организации физиологических функций обследуемых. Коррекция мелатонином способствовала повышению качества и уровня индивидуального и коллективного здоровья студентов-медиков. Результаты хрономедицинских исследований показателей вегетативных и психофизиологических функций, положительная динамика во временной организации жизненно-важных функций, улучшение самочувствия, настроения, активности, увеличение длительности «индивидуальной минуты» и величины «индивидуального дециметра» и снижение процента хромосомных aberrаций подтверждают возможность использования мелатонина для коррекции нарушенных биологических ритмов при патологических десинхронозах. Обе дозировки почти в равной степени эффективны и могут быть рекомендованы для профилактики и коррекции десинхронозов у студентов в учебный и экзаменационный периоды.

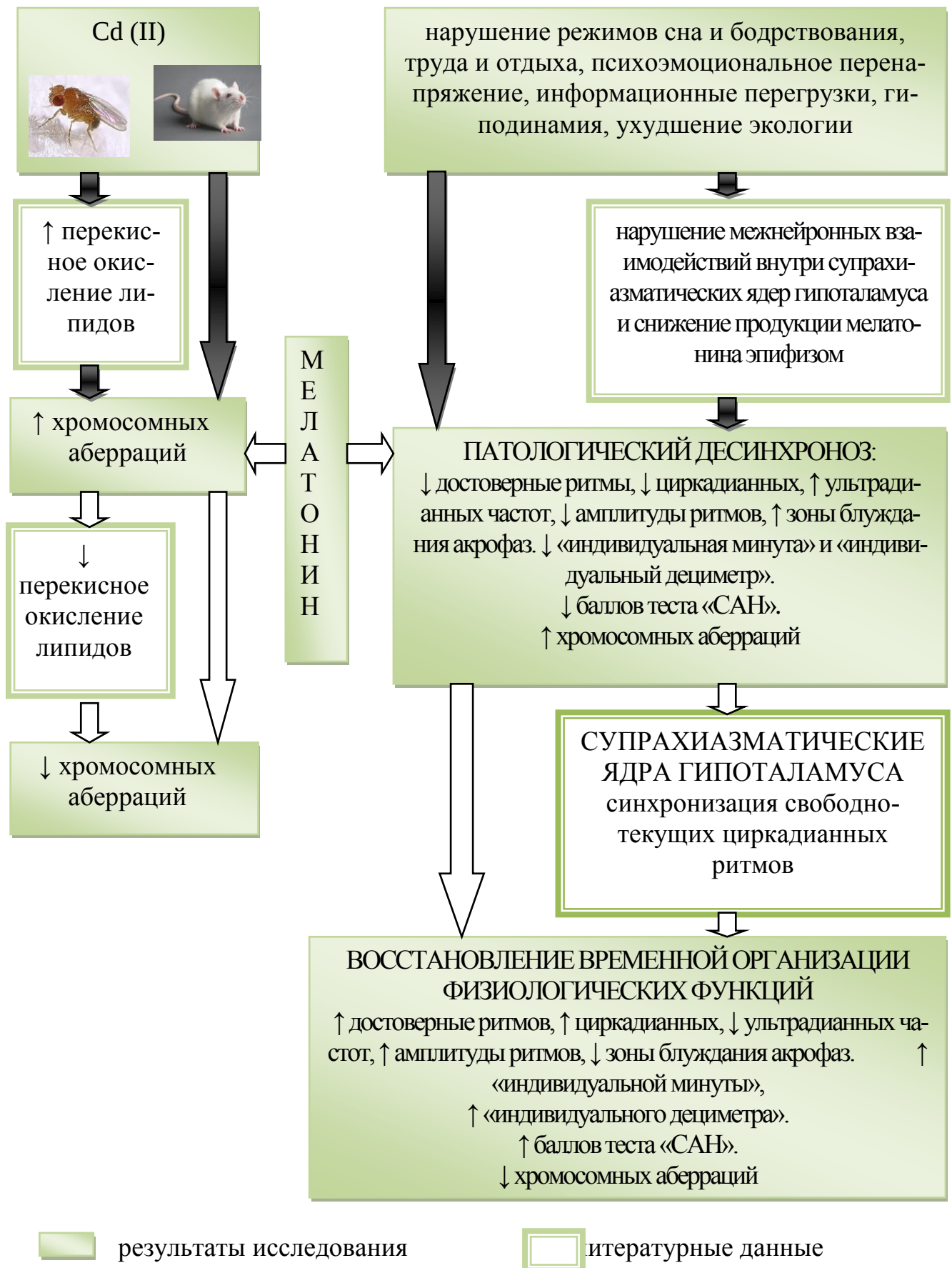


Схема. Влияние мелатонина на временную организацию физиологических функций и уровень хромосомных aberrаций при патологическом десинхронозе

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Десинхроноз – разрушение архитектоники биологических ритмов, согласованности их системных и межсистемных взаимодействий – обязательный компонент общего адаптационного синдрома (Агаджанян Н.А., 2009; Хетагурова Л.Г., 2010; Рапопорт С.И., 2012). Учитывая роль эпифиза в регуляции суточных ритмов организма, для коррекции патологических десинхронозов у студентов-медиков использован мелатонин (синтетический аналог гормона эпифиза). Мелатонин универсальный адаптивный гормон «подстраивающий» функции (внутренние часы) организма к меняющимся условиям среды (Комаров Ф.И. и соавт., 2004; Анисимов В.Н., 2007-2008; Арушанян Э.Б., 2007; Рапопорт С.И., 2009-2012). Поскольку многие исследователи отмечали положительное влияние фитоадаптогенов на временную организацию физиологических функций у лиц с патологическими десинхронозами, занимающимися различными видами трудовой деятельности и у студентов (Ширинян Л.Г., 1997; Тагаева И.Р., 1999; Урумова Л.Т., 1999-2010; Катаева М.Р., 2000; Датиева Ф.С., 2002; Хетагурова Л.Г., 2005-2010; Хубецова Н.О., 2005), планировалось хронокоррекцию мелатонином сочетать с фитотерапией фитококтейлем «FK-RS».

Для подтверждения безопасности применения средств, выбранных для хронокоррекции, изучили влияние мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат в тест-системе *Drosophila melanogaster* и культуре клеток костного мозга млекопитающих (самцы крыс линии *Wistar*). При изучении влияния препаратов на летальность, репродуктивную и физиологическую активность *Drosophila melanogaster* были получены следующие результаты: применение мелатонина у плодовых мух способствовало увеличению коэффициента плодовитости, достоверному снижению процента ранних и поздних доминантных летелей (жёлтых и коричневых яиц) и повышению физиологической активности личинок *Drosophila melanogaster*. В исследуемых концентрациях (0,001 мг/100 г; 0,004 мг/100 г сахарозы) при применении на протя-

жении 3 и 7 суток мелатонин не проявил кластогенных свойств, напротив, снизил уровень спонтанного мутирования в популяции плодовых мух. Не проявил комутагенной активности в отношении стандартного мутагена кадмия и подавил индуцированный солями тяжёлых металлов (Cd (II)) мутагенез в популяции *Drosophila melanogaster*. Чёткой зависимости «время-эффект» и «доза-эффект» не прослеживается. Достоверных различий при изменении последовательности воздействия мелатонином и кадмием нет. Генопротекторные эффекты мелатонина связали с его антиоксидантными свойствами.

Увеличение плодовитости, снижение процента ранних и поздних доминантных летелей (желтых и коричневых яиц), увеличение физиологической активности личинок *Drosophila melanogaster* при воздействии фитококтейлем свидетельствуют о том, что в исследуемых концентрациях (0,0002 мл/100 г; 0,002 мл/100 г; 0,02 мл/100 г сахарозы) при применении в течение 3 суток коктейль не проявляет кластогенной активности, но способствует снижению уровня спонтанно возникших мутаций. Фитококтейль не проявляет комутагенной активности по отношению к стандартному мутагену кадмию, напротив, подавляет индуцированные кадмием мутации в популяции плодовых мух. Лучшие результаты получены в группе мух, обработанных дозой, рекомендованной в качестве адаптогена в пересчёте на 100 г сахарозы (0,002 мл). Достоверных различий при изменении последовательности воздействия фитококтейлем и кадмием нет. Фитоадаптогены, в частности, родиола, солодка, элеутерококк, девясил, входящие в состав фитококтейля, обладают антиоксидантными свойствами, проникая в клетки, активируют систему разложения чужеродных соединений. Могут подвергаться обратимому окислению и восстановлению и обладают антиоксидантными свойствами. Способствуют нормализации обменных процессов, стабилизируют клеточные мембраны, меняют их селективную проницаемость. Проявляют иммуномодулирующие свойства. Солодка уменьшает проникновение кадмия в клетку (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010; Нестерова Ю.В. и соавт., 2003; Рябоконь, А.А, 2003;

Куркин В.А., 2005; Урумова Л.Т., 2010). Перечисленные свойства фитоадаптогенов способствуют, вероятно, генопротекторным эффектам фитококтейля.

При последовательном применении мелатонина и фитококтейля у плодовых мух достоверно повысился процент доминантных летелей. На следующем этапе исследовали влияние мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат в культуре клеток костного мозга млекопитающих (самцы крыс линии *Wistar*).

Анализ клеток костного мозга крыс линии *Wistar*, обработанных мелатонином, подтвердил отсутствие кластогенных свойств у гормона. Применение мелатонина 0,01 мг/кг и 0,04 мг/кг привело к достоверному снижению уровня спонтанного и индуцированного кадмием мутагенеза. Процент хромосомных aberrаций под влиянием препарата снизился, но соотношение хроматидных и хромосомных aberrаций существенно не изменилось (Березова Д.Т., 2010). Это согласуется с полученными Пикаловой Л.В. данными свидетельствующими о том, что мелатонин обладает антимутагенными свойствами при химическом и радиационном мутагенезе. В экспериментах на крысах применение мелатонина (НПЦ «Фармзащита ФМБА России») в дозах 5-50 мг/кг за 30 мин до цитостатика способствовало снижению выраженности индуцированных циклофосфамидом повреждений хромосомного аппарата. Введение мелатонина в дозах 10-50 мг/кг за 30 мин до облучения, способствовало снижению кластогенного эффекта радиационного воздействия. Антимутагенные эффекты мелатонина исследователь связывает с активацией супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы (Пикалова Л.В. и соавт., 2009-2013).

Фитококтейль (0,02 мл/кг) у крыс также не проявил кластогенных свойств, напротив, способствовал снижению уровня спонтанного и индуцированного кадмием мутагенеза. Также как у плодовых мух, у крыс последовательное применение мелатонина и фитококтейля вызвало кластогенный эффект – увеличился процент хромосомных aberrаций. Фитококтейль имеет сложный состав (родиола розовая, солодка голая, элеутерококк, девясил) и

большой диапазон действия, применение в комплексе с мелатонином, имеющим многообразные биологические свойства, усложняет прогнозирование их взаимодействия в организме. Возможными причинами мутагенеза при применении двух препаратов может быть изменение распределения или метаболизма и усиление воздействия при их совместном использовании. Комплексное использование этих препаратов мы посчитали недопустимым и для коррекции десинхронозов у студентов-медиков использовали мелатонин в виде монотерапии.

Мутации в соматических клетках людей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, могут стать причиной развития онкологических заболеваний, нарушений иммунитета, преждевременного старения; мутации в половых клетках – причиной бесплодия или наследственных болезней. Описанные исследователями антиоксидантный, иммуномодулирующий, противоопухолевый, геропротекторный и другие эффекты мелатонина (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Забелин В.Д., 2006; Арушанян Э.Б., 2007-2013; Парахонский А.П., 2007; Пикалова Л.В. и соавт., 2010-2013; Бакшеев В.И., 2011; Калиниченко Л.С. и соавт., 2013; Anisimov V.N. et al., 2006; Bhatti J.S. et al, 2011; Bonnefont-Rousselot D. et al, 2011) позволяют прогнозировать его антимутагенные свойства.

Генопротекторные свойства мелатонина на последнем этапе изучались к культуре лимфоцитов периферической крови человека. При первом обследовании в экспериментальной группе (студенты-медики с патологическим десинхронозом) процент хромосомных aberrаций составил $1,41 \pm 0,30$, спектр aberrаций представлен одиночными фрагментами (47,6%), парными фрагментами (33,4%), дицентрическими хромосомами (9,5%) и слиянием сестринских хроматид (9,5%). После приёма препарата процент хромосомных aberrаций достоверно ($p < 0,01$) снизился почти в 4 раза и составил $0,36 \pm 0,15$. Спектр aberrаций после приёма препарата представлен одиночными фрагментами (50,0%), парными фрагментами (33,3%), дицентрическими хромосомами (16,7%), т.е. процент aberrаций снизился, но соотношение хроматид-

ных и хромосомных aberrаций существенно не изменилось, что свидетельствует о проявлении защитных свойств мелатонина на всех стадиях деления клетки. Цитогенетические исследования на лимфоцитах человека подтвердили безопасность приёма мелатонина и способность гормона подавлять возникающие в организме под влиянием генотоксикантов окружающей среды спонтанные мутации. Известно, что мелатонин противодействует химической агрессии, воздействию ксенобиотиков, обладает способностью связывать ионы металлов с переменной валентностью, проявляющие в организме прооксидантное действие, защищает макромолекулы клетки – ДНК, белки и липиды от окислительного повреждения, ингибирует образующиеся при перекисном окислении липидов токсичные гидроксильные радикалы, пероксинитрит, синглетный кислород и пероксильный радикал, а также NO-синтазу, стимулирует активность глутатион-пероксидазы, супероксиддисмутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, γ -глутамилцистеиназы (Малиновская Н.К., 2004; Забелин В.Д., 2006; Рапопорт С.И. и соавт., 2009-2012; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Пикалова Л.В. и соавт., 2010-2013; Джериева И.С. и соавт., 2011; Anisimov V.N. et al., 2006; Assayed M.E. 2009) чем, вероятно, объясняются его антимуtagenные свойства. Метаболиты мелатонина, в частности, 6 – гидроксимелатонинсульфат тоже обладают антиоксидантной активностью (Рапопорт С.И. и соавт., 2009).

Сотрудниками Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра проводится хрономониторинг качества и уровня здоровья студентов-медиков Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Изучаются биологические ритмы показателей физиологических систем (систолического, диастолического давления, пульса, аксиллярной температуры) и психофизиологических функций («индивидуальная минута» и «индивидуальный дециметр»). Результаты хроноанализа структуры здоровья студентов-медиков за период с 2006 по 2011 год свидетельствует о прогрессивном снижении процента успешно адаптированных студентов, увеличении доли лиц с физиологическим и патологическим десинхронозом. Воз-

возможными причинами ухудшения здоровья могут быть нарушения режимов сна и бодрствования, труда и отдыха, информационные перегрузки, ухудшение социально-экономической, политической обстановки, гиподинамия, ухудшение экологии. Для сохранения здоровья студентов-медиков и предупреждения перехода доклинических нарушений здоровья в манифестные формы патологии необходим мониторинг, совершенствование путей профилактики и коррекции нарушений временной организации физиологических функций.

У 78 волонтеров, студентов-медиков (♀) 3 курса в возрасте от 19 до 22 лет в весенний учебный семестр 2011 года методом ауторитмометрии путём семикратных суточных измерений изучали биологические ритмы показателей физиологических систем (систолического, диастолического давления, частоты сердечных сокращений, аксиллярной температуры) и психофизиологических функций с помощью тестов «индивидуальная минута» и «индивидуальный дециметр» (Романов Ю.А., 2005). Самочувствие, активность и настроение определяли с помощью тестов «САН» (Доскин В.А. и соавт., 1991).

По анкете Эстберга (Степанова С.И., 1986) обследованные студенты распределены на пять хронотипов, доминируют лица с индифферентным хронотипом. На основании анализа результатов ауторитмометрии студенты распределены на 3 группы здоровья: I уровень – успешно адаптированные – 18 человек (23,1%); II уровень – 27 человек (34,6%) с физиологическим десинхронозом. Снижение уровня достоверных ритмов до 52%, в спектре достоверных снижение циркадианных частот, увеличение доли ультрадианных ритмов на 5-10%, увеличение амплитуд и зоны блуждания акрофаз ритмов от 4 до 6 часов, свидетельствуют о поиске адаптации и позволяют сохранять мезоры ритмов в нормальных пределах; III уровень здоровья – 33 человека (42,3%) с патологическими десинхронозами (доклиническими нарушениями здоровья). У них преобладали недостоверные ритмы (>50). В спектре достоверных ритмов снижена доля циркадианных частот, увеличена доля ультра-

дианных ритмов. Увеличение доли недостоверных ритмов, т. е. ритмов меняющихся под влиянием факторов внешней среды, снижение доли циркадианных частот и увеличение ультрадианных в спектре достоверных ритмов свидетельствует о выраженных нарушениях временной организации физиологических функций. Амплитуды ритмов САД, ДАД, ЧСС, аксиллярной температуры, «индивидуальной минуты» и «индивидуального дециметра» в этой группе снижены («жесткие ритмы»), что свидетельствует о нарушении механизмов адаптации к меняющимся условиям окружающей среды. Ритмы асинфазны, акрофазы большинства ритмов не соответствовали хронотипу обследуемых, увеличена зона их блуждания (более 6 часов). Студенты предъявляли жалобы на снижение работоспособности, памяти, внимания, нарушение сна, аппетита, повышенную утомляемость, головные боли. Указанные признаки свидетельствуют о неудовлетворительной адаптации, перенапряжении адаптационных механизмов (Хетагурова Л.Г. и соавт., 2000-2010).

В группе студентов с патологическим десинхронозом доминируют лица с чётко выраженным вечерним хронотипом 30,3%. Высокий процент патологических десинхронозов у студентов-медиков с вечерним хронотипом связан, вероятно, с ранним началом занятий и большими нагрузками в первой половине дня – период, когда у них низкая трудоспособность.

Группа студентов с патологическим десинхронозом была разделена на две подгруппы по степени его проявления. Студенты с менее выраженными нарушениями архитектоники биологических ритмов, с менее выраженными нарушениями сна – 14 человек (подгруппа III А) принимали 0,75 мг мелатонина за 0,5-1 час до сна в течение 7 суток. Студенты с более выраженными нарушениями параметров ритмов, диссонмией, с жалобами на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, головные боли, нарушение аппетита – 19 человек (подгруппа III В), принимали 3 мг мелатонина за 0,5-1 час до сна в течение 7 суток.

Учитывая синхронизирующее влияние, антистрессорные, противотре-

возможные, антиоксидантные, снотворные свойства мелатонина, его влияние на когнитивные процессы (Анисимов В.Н., 2007-2008; Арушанян Э.Б., 2007-2012; Левин Я.И. и соавт., 2008-2012; Рапопорт С.И., 2009-2012; Каладзе Н.Н., 2010; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Джериева И.С. и соавт., 2011; Полуэктов М.Г. и соавт., 2012) рассчитывали на восстановление временной организации физиологических функций, сна, улучшение самочувствия, умственной и физической работоспособности у студентов с патологическим десинхронозом.

При групповом анализе общего спектра биологических ритмов физиологических функций у студентов с патологическим десинхронозом в обеих подгруппах после приёма мелатонина отмечено увеличение числа достоверных ритмов за счет увеличения циркадианных частот. В спектре достоверных ритмов уменьшилась доля ультрадианных частот. Эти изменения связаны со способностью мелатонина синхронизировать циркадианные ритмы и корректировать эндогенные ритмы относительно экзогенных ритмов окружающей среды (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Рапопорт С.И. и соавт., 2009-2012).

После хроноррекции акрофазы большинства ритмов в обеих подгруппах сдвинулись в соответствии с хронотипом обследуемых, уменьшились зоны их блуждания на 1,5-2 часа, отмечена тенденция к снижению мезоров интегральных показателей сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС). Увеличилась амплитуда ритмов, что свидетельствует об увеличении ёмкости адаптационных возможностей. Изменение этих показателей связали со способностью мелатонина влиять на сосудистый тонус и регулировать частоту сердечных сокращений путём воздействия на центральное звено и непосредственно на мелатониновые рецепторы, присутствующие в мышечном слое и эндотелии сосудов, в сердечной мышце (Заславская Р.М., 2006-2008).

Под влиянием мелатонина у обследуемых в обеих подгруппах снизилась аксиллярная температура, увеличилась амплитуда ритмов температуры, восстановился циркадианный ритм температурной кривой. Губиным Д.Г. и соавт. (2006) также было выявлено синхронизирующее влияние суточной дозы

мелатонина на циркадианный ритм температуры тела у пожилых людей.

Длительность «индивидуальной минуты» и показатели «индивидуального дециметра» увеличились и приблизились к значениям нормы. Синхронизирующее влияние мелатонина на биологические процессы, изменение метаболических, эндокринных процессов и терморегуляции приводит к улучшению пространственно-временного восприятия и механизмов адаптации, снижению эмоционального напряжения. Согласно теории Хогланда протекающие в организме обменные процессы влияют на восприятие течения времени (Рубинштейн С.Л., 2002).

Хронокоррекция способствовала повышению всех показателей теста «САН»: (самочувствия, активности, настроения), но в большей степени мелатонин повлиял на показатели настроения, что, возможно, связано с психотропной активностью мелатонина реализуемой посредством серотонинергических механизмов, путем изменения активности стриатных механизмов за счет модуляции дофаминергической передачи и влиянием на ГАМК-ергические нейроны. Мелатонин ослабляет возбудимость гиппокампа и других эмоциогенных структур, стабилизирует психоэмоциональную сферу за счёт ограничения тревожности, антистрессорных свойств, восстановления дезорганизованных колебательных процессов в организме (Арушанян Э.Б., 2007; Мендель В.Э. и соавт., 2010).

После хронокоррекции обследуемые отмечали улучшение сна: уменьшение времени засыпания, что связано с седативными свойствами мелатонина, снижением реактивности на окружающие стимулы, сократилось число ночных пробуждений, отмечалось улучшение самочувствия при пробуждении. Многие исследователи описали подобные свойства мелатонина, подтверждающие безопасность и эффективность его использования при нарушениях сна сопровождающих различные заболевания (Левин Я.И., 2008-2012; Мендель В.Э. и соавт., 2010; Полуэктов М.Г. и соавт., 2012).

Результаты индивидуального и группового хроноанализа ритмов физиологических и психофизиологических функций студентов-медиков прини-

мавших мелатонин свидетельствуют о повышении устойчивости, гармоничности системы временной организации физиологических функций и повышении уровня и качества индивидуального и коллективного здоровья: увеличилась доля студентов с физиологическим десинхронозом и снизилась доля лиц с патологическим десинхронозом.

На основании результатов корреляционного анализа между нарушениями временной организации физиологических функций и уровнем хромосомных aberrаций и полученной обратно пропорциональной зависимости (средняя степень корреляционной связи) – чем меньше достоверных ритмов и тяжелее проявления десинхроноза, тем выше уровень хромосомных aberrаций, а также увеличения числа достоверных ритмов и снижения процента хромосомных aberrаций после приёма мелатонина (средняя степень связи) можно предположить, что проявившийся генопротекторный эффект мелатонина, возможно, связан как с антиоксидантными так и хронобиологическими, антистрессорными свойствами гормона, стабилизирующим влиянием на эндокринную и иммунную системы (Арушанян Э.Б., 2004-2012; Ковальзон В.М., 2004; Джериева И.С., 2011; Датиева В.К., 2013; Калиниченко Л.С. и соавт., 2013; Anisimov V.N. et al., 2006). В своих исследованиях Мулик А.Б. (2004) проследил суточную динамику индивидуальной чувствительности организма к воздействию токсических веществ, доказав роль супрахиазматических ядер гипоталамуса в хронорезистентности организма. Очевидно, нарушения временной организации физиологических функций снижают резистентность организма к воздействию токсических веществ.

Коррекция мелатонином доклинических нарушений здоровья студентов-медиков способствует нормализации пространственно-временной организации физиологических и психофизиологических функций и снижению процента хромосомных aberrаций у лиц с патологическим десинхронозом. Обе дозировки почти в равной степени эффективны и могут быть рекомендованы для профилактики и коррекции десинхронозов у студентов в учебный и экзаменационный периоды.

ВЫВОДЫ

1. В тест-системе *Drosophila melanogaster* мелатонин в дозах 0,001 мг/100 г и 0,004 мг/100 г сахарозы при воздействии в течение 3 и 7 суток не проявил кластогенной активности, напротив, способствовал снижению выраженности спонтанного и индуцированного кадмием мутагенеза.
2. В культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* мелатонин в дозах 0,01 мг/кг и 0,04 мг/кг при воздействии в течение 3 и 7 суток не проявил кластогенной активности, но способствовал снижению выраженности спонтанных и индуцированных кадмием хромосомных aberrаций.
3. В тест-системе *Drosophila melanogaster* фитококтейль в дозах 0,0002 мл/100 г, 0,002 мл/100 г, 0,02 мл/100 г сахарозы при продолжительности воздействия 3 суток не проявил кластогенной активности, напротив, способствовал снижению выраженности спонтанного и индуцированного кадмием мутагенеза.
4. В культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* фитококтейль в дозе 0,02 мг/кг при воздействии в течение 3 суток не проявил кластогенной активности, но способствовал снижению выраженности спонтанных и индуцированных кадмием хромосомных aberrаций.
5. При последовательном применении мелатонина в дозах 0,001 и 0,004 мг/100 г сахарозы, фитококтейля в дозе 0,002 мл/100 г сахарозы и кадмия в тест-системе *Drosophila melanogaster* увеличился процент доминантных леталей. При последовательном применении мелатонина в дозах 0,01 мг/кг и 0,04 мг/кг, фитококтейля в дозе 0,02 мл/кг и кадмия в культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* увеличился процент хромосомных aberrаций, в связи с чем для коррекции десинхронозов у студентов-медиков мелатонин был использован в виде монотерапии.
6. После приёма мелатонина в дозах 0,75 мг и 3 мг в течение 7 суток у студентов с патологическим десинхронозом улучшились показатели времен-

ной организации вегетативных и психофизиологических функций, повысились баллы теста «САН» (самочувствия на 3,6-4,1%, активности на 5,7-6%, настроения на 9,9-15,2%), увеличилась длительность «индивидуальной минуты» и показатели «индивидуального дециметра» обследуемых.

7. Наличие корреляционной связи между показателями временной организации физиологических функций и уровнем хромосомных aberrаций расширяет представление о механизмах генопротекторных свойств мелатонина и обосновывает его использование для коррекции патологического десинхроноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуем новые знания о генопротекторных свойствах мелатонина, о позитивном влиянии препарата на временную организацию физиологических функций у студентов-медиков с патологическим десинхронозом к использованию на лекциях и практических занятиях для студентов, интернов, ординаторов, аспирантов на кафедре патофизиологии СОГМА.

2. Для восстановления гармоничности временной организации физиологических функций, повышения адаптационных возможностей организма, предотвращения перехода доклинических нарушений здоровья в манифестные формы патологии рекомендуем студентам с патологическим десинхронозом хронотерапевтический приём 0,75 мг и 3 мг мелатонина в качестве адаптогена в течение 1 недели за 0,5-1 час до сна в учебный и экзаменационный периоды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация. Стресс. Репродуктивное здоровье / Н.А. Агаджанян, Д.И. Рыжакова, Т.Е. Потеемина, И.В. Радыш. – Н. Новгород, 2009. – 296 с.
2. Альтернативная *in vitro* токсикология: настоящее и будущее в Армении / Г.О. Гаспарян, Р.М. Григорян, Н.К. Саркисян и др. // Новый армянский медицинский журнал. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 49-57.
3. Алякринский, Б.С. По закону ритма / Б.С. Алякринский, С.И. Степанова. – М.: Наука. – 1985. – 176 с.
4. Анисимов, В.Н. Мелатонин: роль в организме и применение в клинике / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова. – СПб., 2007. – 40 с.
5. Анисимов, В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В.Н. Анисимов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 52-76.
6. Анисимов, В.Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова. – СПб: «Система», 2008.– 44 с.
7. Арушанян, Э.Б. Уникальный мелатонин / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь, СтГМА, 2007. – 400 с.
8. Арушанян, Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения / Э.Б. Арушанян // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 8. – С. 495-499.
9. Арушанян, Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э.Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 44-49.
10. Арушанян, Э.Б. Терапевтические возможности эпифизарного гормона мелатонина при черепно-мозговой травме / Э.Б. Арушанян // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11. – С.73-78.

11. Арушанян, Э.Б., Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин – универсальный естественный адаптоген / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 4. – С. 83-100.
12. Арушанян, Э.Б. Влияние мелатонина на тромбоцитарный гемостаз и его циркадную организацию / Э.Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 5. – С. 32-36.
13. Арушанян, Э.Б. Защитное влияние мелатонина на функцию эритроцитов / Э.Б. Арушанян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 95-100.
14. Арушанян, Э.Б. Противовоспалительные возможности мелатонина / Э.Б. Арушанян, С.С. Наумов // Клиническая медицина. – 2013. – № 7. – С. 18-22.
15. Арушанян Э.Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э.Б. Арушанян // Клиническая медицина. – 2013. – Т 91, № 2. – С. 4-8.
16. Асланян, Н.Л. Косинор анализ биологических ритмов (Методические рекомендации) / Н.Л. Асланян, Э.М. Крищян. – Ереван, 1979. – 15 с.
17. Ауэрбах, Ш. Генетика / Ш. Ауэрбах. – Атомиздат, 1966. – 322 с.
18. Бакшеев, В.И. Мелатонин в системе нейрогуморальной регуляции у человека / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломиец // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 1. – С. 4-12.
19. Березова, Д.Т. Коррекция влияния генотоксикантов окружающей среды антимутагенами – «Мелаксеном» и фитококтейлем «Биоритм-РС» / Д.Т. Березова // Материалы XVI межгородской конференции молодых ученых. Актуальные проблемы патофизиологии. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 32-33.
20. Березова, Д.Т. Об антимутагенных эффектах действия мелатонина / Д.Т. Березова // Материалы V региональной научно-практической конференции. – Владикавказ, 2012. – С. 17-18.
21. Березова, Д.Т. Применение «Мелаксена» для коррекции нарушений временной организации физиологических функций / Д.Т. Березова, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева // Materiály IX mezinárodní vědecko – praktická konference –

Praha, 2013. – С 58-61.

22. Бочкарев, М.В. Влияние сменной работы на функциональную активность эпифиза в сезонные изменения фотопериода, характерного для северного региона / М.В. Бочкарев, В.Н. Симонов, О.Н. Рагозин // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 14, № 22. – С. 32-35.
23. Бочков, Н.П. Классификация и методы учета хромосомных aberrаций в соматических клетках / Н.П. Бочков, Ю.С. Демин, Н.В. Лучник // Генетика. – 1972. – Т. 8, № 5. – С. 133-141.
24. Бочков, Н.П. Очевидное и невероятное в представлениях о мутационном процессе у человека / Н.П. Бочков, А.Д. Дурнев // Гигиена и санитария. – 2011. – № 5. – С. 9-10.
25. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков – Москва, 2012. – 448 с.
26. Влияние мелатонина в комплексной антихеликобактерной терапии на иммуногистохимические показатели эпителиоцитов желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / М.А. Осадчук, А.А. Сибряев, Н.В. Киреева, И.М. Кветной // Клиническая медицина. – 2012. – № 12. – С. 48-52.
27. Влияние мелатонина на клинические и эндокринные показатели при раннем ревматоидном артрите / Е.Ю. Погожева, А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев и соавт. // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 5. – 26-31.
28. Валеологические аспекты антропологии в свете эволюционно-адаптивной природы эндогенных биоритмов / Г.Д. Губин, Д.Г. Губин, Н.В. Жвавый и др. // Валеология. – 2008. – № 51. – С.4-8.
29. Возможность использования мелатонина для профилактики кластогенных эффектов факторов окружающей и производственной среды / Л.В. Пикалова, В.И. Легеза, М.Б. Иванов и др. // Научно-методические и законодательные основы обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды в целях сохранения здоровья человека. Материалы объединенного Пленума. – М. – 2010. – С.117-118.

30. Воробьева, О.С. Фитопрепараты в профилактике психовегетативных расстройств / О.С. Воробьева, Е.Н. Акарачкова // Врач. – 2007. – С. 17-19.
31. Генетический полиморфизм и частота спонтанных и индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах жителей Москвы / Ю.А. Ревазова, А.Н. Чеботарев, Л.В. Хрипач и др. // Медицинская генетика. – 2009. – Т. 8, № 4 – С. 26–35.
32. Гончарова, Н.Д. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция) / Н.Д. Гончарова, В.Х. Хавинсон, Б.А. Лапин. – Спб.: Наука, 2007. – 168 с.
33. Губин, Г.Д. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза / Г.Д. Губин, Д.Г. Губин // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 50.
34. Губин, Д.Г. К вопросу об изменении часовых поясов и о переходе на летнее время в РФ / Д.Г. Губин, С.М. Чибисов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 2. – С. 64-68.
35. Губин, Д.Г. Экстрациркадианная диссеминация как общее проявление десинхроноза на различных уровнях организации / Д.Г. Губин // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2012. – № 7. – С. 83-84.
36. Губин, Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза / Д.Г. Губин // Успехи физиологических наук. – 2013. – № 4. – С.65-87.
37. Дардымов, И.В. Жень-шень, элеутерококк / И.В. Дардымов. – М.: Наука, 1976. – 184 с.
38. Датиева, В.К., Перспективы применения мелатонина в клинической практике / В.К. Датиева, Е.Е. Васенина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – № 1. – С. 47-51.
39. Датиева, Ф.С. Хронопатофизиология ДВС-синдрома при ожоговой травме: автореферат диссертации кандидата медицинских наук (14.00.16) / Ф.С. Датиева. – Владикавказ, 2002. – 19 с.

40. Джериева, И.С. Влияние нарушений мелатониновой секреции на суточный профиль артериального давления синдромом / И.С. Джериева, Н.И. Волкова, С.И. Рапопорт // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 12. – С. 21-26.
41. Джериева, И.С. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом / И.С. Джериева, С.И. Рапопорт, Н.И. Волкова // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 6. – С. 46-49.
42. Джериева И.С. Оксидативный стресс и возможность его коррекции мелатонином / И.С. Джериева, Н.И. Волкова // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89, № 5. – С. 21-25.
43. Дмитрук, В.С. Опыт применения экзогенного мелатонина в комплексной терапии псориаза / В.С. Дмитрук, А.В. Зуев, Л.В. Стрига // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 2. – С. 63-65.
44. Доскин, В.А. Ритмы жизни / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева. – М.: Медицина, 1991. – 173 с.
45. Достоверность корреляционных отношений между погодными факторами и показателями гемодинамики у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца при традиционном лечении и комплексном лечении с мелатонином / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, М.М. Тейблум, С.И. Логвиненко // Клиническая медицина. – 2011. – № 5. – С.49-53.
46. Дурнев, А.Д. Комутагенез – новое направление исследований в гено-токсикологии / А.Д. Дурнев, С.Б. Серединин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 6. – С. 604-612.
47. Дурнев, А.Д. Методологические аспекты исследований по модификации химического мутагенеза / А.Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 9. – С. 281-287.
48. Дурнев, А.Д. Генетическая токсикология / А.Д. Дурнев // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2011. – № 9. – С. 35-44.
49. Ермаченков, М.Н., Мелатонин и рак толстой кишки: повышение эффективности стандартного лечения / М.Н. Ермаченков, А.В. Гуляев, В.Н.

- Анисимов // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – № 1. – С. 78-83.
50. Забелин, В.Д. Мелатонин гормон сна и не только / В.Д. Забелин // Consilium provisorum. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 9-12.
51. Загускин, С.Л. Ритмы клетки и здоровье человека / С.Л. Загускин. – Ростов н/Д, Изд-во ЮФУ, 2010. – 292 с.
52. Загускин, С.Л. Направленность интегральной реакции биосистемы: хронодиагностика, прогнозирование и биоуправление жизнедеятельностью / С.Л. Загускин // Пространство и время. – 2013. – № 4. – С. 208-215.
53. Засеева, А.Л. Патофизиологическое обоснование применения методов хронотерапии у больных с различными формами нейроциркуляторной дистонии: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (14.00.16; 14.00.05) / А.Л. Засеева. – Владикавказ, 2009. – 221 с.
54. Заславская, Р.М. Мелатонин в комбинированной терапии стабильной стенокардии и артериальной гипертензии / Р.М. Заславская, Е.А. Щербань, С.И. Логвиненко // Клиническая медицина. – 2008. – № 9. – С. 64-67.
55. Засухина, Г.Л. Механизмы устойчивости клеток к мутагенам / Г.Д. Засухина // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 3. – С. 244-259.
56. Значение мелатонина в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов и перспективы его применения в практической медицине / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, О.Е. Антропова и др. // Медицинский академический журнал. – 2007. – № 2. – С.95-105.
57. Каладзе, Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н.Н. Каладзе, Е.М. Соболева, Н.Н. Скоромная // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 156-166.
58. Калиниченко, Л.С. Влияние мелатонина на цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс с разными параметрами поведения при остром эмоциональном стрессе / Л.С. Калиниченко, С.С. Перцов, Е.В. Коплик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 11. – С. 569-573.

59. Катаева, М.Р. Хрономедицинские аспекты оптимизации лечения и реабилитации травматологических больных: автореферат диссертации кандидата медицинских наук (14.00.16): защищена 29.02.00 / М.Р. Катаева. – Владикавказ, 2000. – 22 с.
60. Ковальзон, В.М. Мелатонин без чудес / В.М. Ковальзон // Природа, 2004. – № 2. – С. 12-19.
61. Комаров, Ф.И. Роль проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН в развитии внутренней медицины / Ф.И. Комаров, С.И. Раппопорт, С.М. Чибисов // Клиническая медицина. – 2007. – № 9 – С.14-17.
62. Котова, О.В. Роль мелатонина в лечении депрессии / О.В. Котова // Неврология нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 2. – С. 85-88.
63. Красовский, Г.Н. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека / Г.Н. Красовский, Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова. – М.: Медицина, 2009. – 208 с.
64. Кривошеков, С.Г. Биоритмологические маркеры дизадаптации при вахтовом труде на севере / С.Г. Кривошеков // Российский физиологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 57-71.
65. Куркин, В.А. Фармакоэкономическое обоснование социально-экономической значимости нейротропных фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды / В.А. Куркин // Новые медицинские технологии. – 2008. – № 6. – С. 68-74.
66. Левин, Я.И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга / Я.И. Левин // Русский медицинский журнал. Неврология и психиатрия. – 2008. – № 26. – С. 1732-1734.
67. Левин, Я.И. Нейрофизиологические, нейрохимические, вегетативные и хронобиологические аспекты медицины сна / Я.И. Левин // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2011. – № 4 – С. 388-402.
68. Левин, Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в неврологической практике / Я.И. Левин // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 111-115.

69. Линькова, Н.С. Ремоделирование межклеточного матрикса в ткани эпифиза при возрастной инволюции / Н.С. Линькова, В.О. Полякова, И.М. Кветной // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 423-425.
70. Малиновская, Н.К. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.К. Малиновская, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2006. – № 1. – С. 5-11.
71. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская, В.Н. Анисимов. – М: Медпрактика, 2004. – 307 с.
72. Мелатонин в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Р.М. Заславская, С.И. Логвиненко, Г.В. Лилица, Э.А. Щербань // Клиническая медицина. – 2010. – № 3. – С. 26-30.
73. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения / В.И. Коненков, В.В. Климонтов и др. // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С.11-16.
74. Мельникова, С.Л. Показатель продолжительности индивидуальной минуты как интегральная характеристика адаптационных возможностей / С.Л. Мельникова // Материалы 2 международного симпозиума: «Проблемы ритмов в естествознании» – Москва, 2004. – С. 280-284.
75. Мендель, В.Э. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелексен в российской медицинской практике / В.Э. Мендель, О.И. Мендель // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 336-341.
76. Методические указания по оценке мутагенных свойств фармакологических веществ / А.Д. Дурнев, Ю.А. Ревазова, О.А. Верстакова и др. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 47-60.
77. Митциев, А.К. Коррекция «Мелаксеном» изменений биохимических показателей крови в условиях хронической кобальтовой интоксикации / А.К. Митциев, В.Б. Брин, К.Г. Митциев // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. XV, № 23. – С. 62-65.

78. Многолетний анализ результатов хрономониторинга здоровья населения Северной Осетии / З.А. Такоева, И.Р. Тагаева, Н.О. Медоева и др. // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. XII, № 19. – С. 32-38.
79. Моисеева, Н.И. Временная среда и биологические ритмы / Н.И. Моисеева, В.М. Сысуев. – М., 1981. – 128 с.
80. Мулик, А.Б. Оценка циркадианной хронорезистентности организма к токсическим воздействиям / А.Б. Мулик // Проблемы ритмов в естествознании: Материалы второго Международного симпозиума. – М.: РУДН, 2004. – С. 292-294.
81. Нестерова, Ю.В. Некоторые механизмы стресс-протекторного действия препаратов из девясила высокого / Ю.В. Нестерова, К.Л. Зеленская, Т.В. Ветомкина // Журнал экспериментальной и клинической фармакологии. – 2003. – № 4. – С. 57.
82. Опарин, А.А. Терапевтическая роль препаратов мелатонина при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим бронхитом / А.А. Опарин, А.Е. Новохатняя // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 3. – С. 11-14.
83. Опарин, А.А. Роль нарушения мелатонинового метаболизма в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хронической бронхолегочной патологией / А.А. Опарин, А.Е. Новохатняя // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 1. – С. 15-19.
84. Опарин, А.Г. Роль мелатонина и гастрина в формировании секреторно-двигательных расстройств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом психосоматического статуса у студентов / А.Г. Опарин, А.А. Опарин, О.Е. Шаповалова // Світ медицини та біології. – 2010. – № 1. – С. 110-113.
85. Определение мелатонина в биологических жидкостях / А.Ю. Молчанов, М.Г. Ивановская, С.И. Рапопорт, Е.С. Молчанова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – Т. 1, № 6. – С. 3-7.

86. Оранский, И.Е. Физиобальнеотерапия в коррекции дизадаптоза у рабочих горно-металлургических предприятий / И.Е. Оранский, Л.А. Коневских, И.С. Макогон // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 3. – С. 16-20.
87. Особенности микроциркуляции и системы гемостаза у студентов-медиков в период экзаменационного стресса / Ф.С. Датиева, Л.Т. Урумова, Л.Г. Хетагурова, Н.О. Медоева // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 3. – С.84-87.
88. Парахонский, А.П. Влияние мелатонина на иммунную систему / А.П. Парахонский // Современные наукоёмкие технологии. – 2007. – № 11. – С. 59.
89. Петри, А., Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М.: Гэотар-Мед, 2002. – 144 с.
90. Пикалова, Л.В. Антимутагенные эффекты мелатонина у крыс, отравленных циклофосфамидом / Л.В. Пикалова, М.Б. Иванов, В.А. Горбунов // Токсикологический вестник. – 2013. – № 4. – С. 26-30.
91. Пикалова, Л.В. Экспериментальная оценка влияния экзогенного мелатонина на генетические повреждения, индуцированные радиационным воздействием / Л.В. Пикалова, В.И. Легеза, В.А. Горбунов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – № 5. – С. 500-505.
92. Погожева, Е.В. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите / Е.В. Погожева // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №3. – С. 54-61.
93. Попов, С.С. Применение мелатонина в комбинированной терапии при лечении лекарственного гепатита / С.С. Попов, А.Н. Пашков, В.И. Золоседов // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 3. – С. 50-53.
94. Разыграев, А.В. Пути циркадианного контроля продукции гонадотропин-рилизинг-гормона / А.В. Разыграев, Г.О. Керкешко, А.В. Арутюнян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 2. – С. 88-98.
95. Рапопорт, И.А. Избранные труды: Открытие химического мутагенеза / И.А. Рапопорт. – М.: Наука, 1993. – 304 с.

96. Рапопорт, С.И. Десинхроноз / С.И. Рапопорт, Ф.И. Комаров // Руководство по внутренним болезням. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – С. 472-474.
97. Рапопорт, С.И. Мелатонин: теория и практика / С.И. Рапопорт, В.А. Голиченков. – М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 99 с.
98. Рапопорт, С.И. Мелатонин: перспективы применения в клинике / С.И. Рапопорт. – Москва: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 175 с.
99. Рапопорт, С.И. Хрономедицина, циркадианные ритма. Кому это нужно? / С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 8. – С. 73-75.
100. Рапопорт, С.И. Хронобиология и хрономедицина / С.И. Рапопорт, В.А. Фролов, Л.Г. Хетагурова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
101. Рахимова, О.Ю. Использование мелатонина в комплексном лечении воспалительных заболеваний кишечника / О.Ю. Рахимова // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 12. – С. 64-68.
102. Ревазова, Ю.А. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека / Ю.А. Ревазова, В.С. Журков // Вестник РАМН. – 2001. – № 10. – С. 77-80.
103. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью / М.Г. Полуэктов, Я.И. Левин, А.Н. Бойко и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2012. – № 9. – С. 26-31.
104. Романов, Ю.А. Пространственно-временная организация биологической системы: роль и свойства / Ю.А. Романов // Материалы III Международной конференции «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И. Вернадского». – М.: Изд-во: РУДН, 2005. – С. 40-41.
105. Романов, Ю.А. Изучение отмеривания хронотопа человека при различных его состояниях / Ю.А. Романов, Р.Н. Ефанкина, О.А. Ириков // Материа-

- лы конференции «Современные наукоёмкие технологии». – 2005. – № 2. – С. 43-44.
106. Рубинштейн, С.Л. Основы общей психологии / С.Л. Рубинштейн. – Изд-во: Питер, 2002. – 720 с.
107. Рябоконь, А.А. Солодка или лакричный корень (аналитический обзор) / А.А. Рябоконь. – Провизор. – 2003. – № 2. – С. 360.
108. Симонов, В.Н. Временная организация психофизиологических функций у жителей среднего приобья при аperiodическом воздействии производственных факторов: автореферат диссертации кандидата медицинских наук (03.03.01) / В.Н. Симонов. – Курган, 2013. – 26 с.
109. Синдром раздраженной кишки. Клинико-морфологические аспекты при лечении Мелаксеном / Н.Т. Райхлин, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт и др. // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 97-102.
110. Содержание мелатонина в тромбоцитах у здоровых доноров / А.В. Арutyнян, Е.В. Евсюкова, М.Г. Степанов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 5. – С. 45-46.
111. Созаева, З.Ю. Хронопатофизиологические механизмы гастродуоденальной патологии у детей. Хронотерапия патологического процесса: автореферат диссертации кандидата медицинских наук (14.00.16; 14.00.09) / З.Ю. Созаева. – Владикавказ, 2008. – 22 с.
112. Степанова, С.И. Космическая биоритмология / С.И. Степанова, В.А. Галичий // Хронобиология и хрономедицина. – 2000. – С. 266-298.
113. Тагаева, И.Р. Биологические ритмы психофизиологических и вегетативных функций у лиц физического и умственного труда. Десинхронозы. Возможности их хронокоррекции: автореферат диссертации кандидата медицинских наук (14.00.16) / И.Р. Тагаева. – Москва, 1999. – 34 с.
114. Такоева, З.А. Десинхронозы. Новые технологии их коррекции: автореферат диссертации кандидата медицинских наук (14.00.16) / З.А. Такоева. – Владикавказ, 1999. – 23 с.

115. Турищев, С.В. Фитотерапия в общеврачебной практике / С.В. Турищев // Врач. – 2008. – № 8. – С. 78-79.
116. Урумова, Л.Т. Оценка состояния здоровья и его коррекция у лиц физического и умственного труда методами хрономедицины: автореферат диссертации кандидата медицинских наук (14.00.16) / Л.Т. Урумова. – Москва, 1999. – 23 с.
117. Урумова, Л.Т. Аспекты патогенеза стрессового патологического десинхроноза у студентов-медиков / Л.Т. Урумова // Актуальные проблемы медицины. Материалы 10-й Юбилейной научной сессии, посвященной 70-летию СОГМА. – Владикавказ, 2009. – С. 370-371.
118. Урумова, Л.Т. Цирканнуальные колебания психофизиологических показателей у студентов-медиков / Л.Т. Урумова, Л.Г. Хетагурова // Вестник РУДН. – 2009. – № 4. – С.259-264.
119. Урумова, Л.Т. Стрессовые патологические десинхронозы. Разработка и патофизиологическое обоснование новых хрономедицинских восстановительных технологий: диссертация доктора медицинских наук (14.00.16.) / Л.Т. Урумова. – Владикавказ, 2009. – 223 с.
120. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
121. Хетагурова, Л.Г. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья / Л.Г. Хетагуровой, К.Д. Салбиева. – Владикавказ, 2000. – 176 с.
122. Хетагурова, Л.Г. Стресс (хрономедицинские аспекты) / Л.Г. Хетагуровой. – Владикавказ: Проект-Пресс, 2010. – 192 с.
123. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер и др. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
124. Хубецова, Н.О. Патофизиологическое обоснование хронотерапии осложнений после удаления зубов: диссертация кандидата медицинских наук (14.00.16) / Н.О. Хубецова. – Владикавказ, 2005. – 149 с.

125. Цфасман, А.З. Суточный ритм мелатонина при депривации ночного сна / А.З. Цфасман, В.Д. Горохов, Д.В. Алпаев // Проблемы эндокринологии. – М.: Медицина, 2013. – Т 59, № 2. – С. 40-44.
126. Чибисов, С.М. Десинхроноз циркадианного ритма функции кровообращения при сменном режиме работы / С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, М.В. Дементьев и др. // Современные проблемы науки и образования. – Медицинские науки. – 2011. – №5. – Режим доступа к электронной версии: <http://www.science-education.ru> / 99-4971.
127. Чибисов, С.М. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей / С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, М.В. Рагульская. – Москва, 2013. – 442 с.
128. Шатило, В.Б. Особенности мелатонинообразующей функции эпифиза у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью / В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко, И.А. Антонюк-Щеглова // Успехи геронтологии. – СПб: Эскулап, 2010. – Т 23, № 4. – С. 539-542.
129. Шатило, В.Б. Метаболические нарушения у пожилых больных с гипертонической болезнью и их коррекция мелатонином / В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко, И.А. Антонюк-Щеглова // Успехи геронтологии. – 2012. – Т 25, № 1. – С. 84-89.
130. Шварцман, П.Я. Изучение частоты доминантно-летальных мутаций, индуцированных рентгеновскими лучами на различных стадиях сперматогенеза дрозофилы / П.Я. Шварцман, Ю.И. Ильясов, В.А. Савина // Вестник МГУ. Биология. – 1991. – № 3 – С. 128-139.
131. Ширинян, Л.Г. Временная организация основных систем жизнеобеспечения у лиц физического труда. Десинхронозы. Возможности активной хронофитоадаптации: автореферат диссертации кандидата биологических наук (14.00.16) / Л.Г. Ширинян. – Москва, 1997. – 47 с.
132. Экспериментальное исследование цитопротективного действия мелатонина при радиационном воздействии / Л.В. Пикалова, В.И. Легеза, М.Б. Иванов, Е.Б. Жаковко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т.152, № 7. – С. 83-86.

133. Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats / M.E. Buynkokuroglu, M. Cemek, Y. Yurumez et al. // *Cell biology and toxicology*. – 2008. – Vol. 24. – P. 151-158.
134. Arendt, J. Melatonin: Characteristics, Concerns, and Prospects /J. Arendt // *Biological rhythms*. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 291-303.
135. Assayed, M.E. Protection of rat chromosomes by melatonin against gamma radiation-induced damage / M.E. Assayed, A.M. Abd El-Aty // *Mutation research*. – 2009. – Vol. 677. – P. 14-20.
136. Bhatti, J.S. Ameliorative action of melatonin on oxidative damage induced by atrazine toxicity in rat erythrocytes / J.S. Bhatti, J.P. Sidhu, G.K. Bhatti // *Molecular cellular biochemistry*. – 2011. – Vol. 353. – P. 139-149.
137. Body temperature rhythm in the elderly. Effect of single daily melatonin dosing / D.G. Gubin, G.D. Gubin, J. Waterhouse, D. Weinert // *Chronobiology international*. – 2006. – Vol. 23, № 3 – P. 639-658.
138. Bonnefont-Rousselot, D. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging / D. Bonnefont-Rousselot, F. Collin // *Toxicology*. – 2010. – Vol. 278. – P. 55-67.
139. Borah, A. Melatonin inhibits 6-hydroxydopamine production in the brain to protect against experimental parkinsonism in rodents / A. Borah, K.P. Mohanakumar // *Journal of pineal research*. – 2009. – P. 293-300.
140. Bubenik, G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin / G. A. Bubenik // *Physiology and pharmacology* – 2008. – Vol. 59. – P. 33-51.
141. Cardinali, D. Clinical aspects of melatonin intervention in alzheimer's disease progression / D. Cardinali, A. Furio, L. Brusco // *Curr Neuropharmacol*. 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 218-227.
142. Circadian disruption by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats / I.A. Vinogradova, V.N. Anisimov, A. V. Bukalev et al. // *Aging*. – 2009. – Vol. 1, № 10. – P. 855-865.

143. Circasemidian and circasemiseptan gauges of vascular adjustment after transmeridian crossing of three time zones. / O. Schwartzkopff, D. Hillman, F. Halberg et al. // In: Symposium noninvasive methods in cardiology. – 2010. – P. 80-85.
144. Continued self-surveillance for treatment a frequent vascular variability syndrome / F. Halberg, G. Cornélissen, G. Cornelissent, S. Sanchez de la Pena // International journal of geronto-geriatrics. – 2008. – Vol. 11, № 14, – P. 147-154.
145. Effects of melatonin in an experimental model of ventilator-induced lung injury / P.R. Pedreira, E. Garcia-Prieto, D. Parra et al. // American journal of physiology. – 2008. – Vol. 295, № 5. – P. 820-827.
146. Effects of melatonin and pycnogenol on small artery structure and function in spontaneously hypertensive rats / R. Rezzani, E. Porter, C. Cinceis et al. // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 1373-1380.
147. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease / D.M. Nunes, R.M. Mota, M.O. Machado et al. // Brazilian journal of medical and biological research – 2008. – Vol. 41, №10. – P. 926-931.
148. Esposito, E. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system / E. Esposito, S. Cuzzocrea // Current neuropharmacology – 2010. –Vol. 8. – P. 228-242.
149. Ford, C.E. A colchicine, hypotonic citrate, squash for mammalian chromosomes / C.E. Ford, S. Hamerton // Stain technology. –1956. – Vol.31. – P. 247-251.
150. Galijasevic, S. Melatonin is a potent inhibitor for myeloperoxidase / S. Galijasevic, I. Abdulhamid, H.M. Abu-Soud // Biochemistry. – 2008 – Vol. 47. – P. 2668-2677.
151. Gesing, A. Protective effects of melatonin and N-acetylserotonin on aflatoxin B1-induced lipid peroxidation in rats / A. Gesing, M. Karbownik-Lewinska // Cell biochemistry and function. – 2008. – Vol. 26. – P. 314-319.

152. Gumral, N. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods / N. Gumral, M. Nairoglu, K. Ongel et al. // *Cell biochemistry and function*. – 2009. – Vol. 27. – P. 276–283.
153. Halberg, F. Chronoauxology. Chronomics: trends and cycles in growth and cosmos rather than secularity / F. Halberg, G. Cornélissen, R. Salty / Milano: edizioni centro study auxology. – 2010. – 90 p.
154. Hardeland, R. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines / R. Hardeland, D.X. Tan, R.J. Reiter // *Journal of pineal research*. – 2009. – Vol. 47. – P. 109-116.
155. Kedziora-Kornatowska, K. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients / K. Kedziora-Kornatowska, K. Szewczyk-Golec, M. Kozakiewicz // *Journal of pineal research*. – 2009. – Vol. 46. – P. 333-337.
156. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen / V.N. Anisimov, I.G. Popovich, M.A. Zabezhinski, S.V. Anisimov // *Biochimica and biophysica acta*. – 2006. – Vol. 1757. – P. 573-589.
157. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease / N. Adi, D.C. Mash, Y. Ali et al. // *Medical science monitor*. – 2010. – Vol. 16. – P. 61-67.
158. Melatonin protects against lead-induced oxidative stress in stomach, duodenum and spleen of male Wistar rats / S. Mishra, D. Ghosh, M. Dutta et al. // *International journal*. – 2013. – Vol. 11. – P. 997-1004.
159. Melatonin protects against lead-induced cardio toxicity: involvement of antioxidant mechanism / D. Ghosh, E. Mitra, S.B. Firdaus // *International journal of pharmacy and pharmaceutical science*. – 2013. – Vol. 13. – P. 807-813.
160. Melatonin protects against lead-induced oxidative stress in rat liver and kidney / D. Ghosh, E. Mitra, M. Dey // *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. – 2013. – № 2. – P. 137-145.

161. Melatonin a pleiotropic, orchestrating regulator molecule / R. Hardeland , D.P. Cardinali, V. Srinivasan et al. // *Progress in neurobiology*. – 2011. – Vol. 93. – P. 350-384.
162. Melatonin or silymarin reduces maneb- and paraquat-induced Parkinsons disease phenotype in the mouse / N.K. Singhal, G. Srivastava, D.K. Patel et al. // *Journal of pineal research*. – 2011. – Vol. 50, № 2. – P. 97-109.
163. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease / D. Acuna Castroviejo, L.C. Lopez, G. Escames et al. // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2011. – № 10. – P. 221-240.
164. Melatonin premedication attenuates isoflurane anesthesia-induced beta-amyloid generation and cholinergic dysfunction in the hippocampus of aged rats / C. Ni, G. Tan, A. Luo et al. // *International journal of neuroscience*. – 2013. – Vol. 123, № 4. – P. 213-220.
165. Ortega-Gutierrez, S.S. Protective effect of melatonin against mitomycin C-induced genotoxic damage in peripheral blood of rats / S.S. Ortega-Gutierrez, M. Lopez-Vicente, F. Lostale et al. // *Biomedicine and Biotechnology*. – 2009. – Vol. 79. – P. 14-32.
166. Ostberg, O. Zur Typologie der circadianen Phasenlage: Ansätze zu einer praktischen Chronohygiene / O.Ostberg // *Biologische rhythmien und arbeit*. – Wien; New York: Springer. – 1976. – Vol. 1. – P. 17-137.
167. Pierpaoli, W. The pineal aging and death program. Life prolongation in preaging pinealectomized mice / W. Pierpaoli, D. Bulian // *Annals of the New York academy of sciences*. – 2005. – P. 133-144.
168. Raikhlin, N.T. Melatonin may be synthesized in enterochromaffin cells / N.T. Raikhlin, I.M. Kvetnoy, V.N. Tolkachev // *Nature*. – 1975. – Vol. 255. – P. 344-345.
169. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin as an antioxidant / R.J. Reiter, S.D. Paredes, L.C. Manchester, D. Tan // *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. – 2009. – Vol. 44, № 4. – P. 175-200.

170. Reiter, R.J. Melatonin defeats neurally-derived free radicals and reduces the associated neuromorphological and neurobehavioral damage / R.J. Reiter, D.X. Tan., L.C. Manchester // *Physiology and Pharmacology*. – 2007. – Vol. 58. – P. 5-22.
171. Reiter, R.J. Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection / R.J. Reiter, L.C. Manchester, D.X. Tan // *Current neuropharmacology*. – 2010. – Vol. 194. – P. 203-210.
172. Role of melatonin in mucosal gastroprotection against aspirin-induced gastric lesions in humans / P.C. Konturek, S.J. Konturek, K. Celinski et al. // *Journal of pineal research*. – 2010 – № 48. – P. 318-323.
173. Saravanan, K.S. Melatonin protects against rotenone-induced oxidative stress in a hemiparkinsonian rat model / K.S. Saravanan, K.M. Sindhu, K.P. Mohanakumar // *Journal of pineal research*. – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 247-253.
174. Tamura, H. Melatonin treatment in peri- and postmenopause women elevates serum high-density lipoprotein levels / H. Tamura, Y. Nakamura, A. Narimatsu et al. // *Journal of pineal research*. – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 101-105.
175. Wang, X. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases / X. Wang // *CNS neuroscience and therapeutics*. – 2009. – Vol. 15. – P. 345-357.
176. Zawilska, J.B. Physiology and pharmacology of melatonin in relation of biological rhythms / J.B. Zawilska, D.J. Skene, J. Arendt // *Pharmacological reports*. – 2009. – Vol. 61. – 383-410.

[illegible]

АНКЕТА ЭСТБЕРГА

Анкету используют для определения внутренних, свободных, присущих человеку биологических ритмов, независящих от внешних социальных условий жизни, т.е. хроно типа обследуемого.

ВОПРОСЫ И ОЦЕНОЧНЫЕ БАЛЛЫ

1. Если бы Вы были свободны в выборе своего распорядка дня и руководствовались своим желанием, когда бы Вы предпочли вставать?

а) З и м о й

5	6	7	8	9	10	11	12	13
	5		4		3		2	1

б) Л е т о м

4	5	6	7	8	9	10	11	12
	5		4		3		2	1

2. Если бы Вы планировали вечернее время свободно и руководствовались своими желаниями, Вы предпочли бы лечь спать?

а) З и м о й

20	21	22	23	24	1	2	3
	5	4		3		2	1

б) Л е т о м

21	22	23	24	1	2	3	4
	5	4		3		2	1

3. Насколько велика потребность в использовании будильника, если утром Вам необходимо вставать в определенное время?

Нет потребности

4

Есть потребность в будильнике в отдельных случаях

3

Потребность в будильнике сильная

2

Будильник мне абсолютно необходим

1

4. Насколько продуктивной была бы Ваша работа, если бы пришлось готовиться к сдаче экзамена в условиях жесткого лимита времени и наряду с дневными часами использовать для подготовки начало ночи (23-2 часа)?

Абсолютно бесполезной. Я совершенно не мог бы работать

4

Некоторое время была бы польза

3

Работа была бы достаточно эффективной

2

Работа была бы высокоэффективной

1

5. Легко ли Вам вставать утром в обычных условиях?

Очень трудно

4

Довольно трудно

3

Довольно легко

2

Очень легко

1

6. Чувствуете ли Вы себя полностью проснувшимся в первые полчаса после утреннего подъема?

Очень большая сонливость

1

Есть небольшая сонливость

2

Довольно ясная голова

3

Полная ясность мысли

4

7. Каков Ваш аппетит в первые полчаса после утреннего подъема?

Совершенно нет аппетита
Аппетит снижен
Довольно хороший аппетит
Очень хороший аппетит

1
2
3
4

8. Насколько продуктивной была бы Ваша работа, если бы пришлось готовиться к сдаче экзамена в условиях жесткого лимита времени и наряду с дневными часами использовать раннее утро (4-7 ч)?

Я совершенно не мог бы работать
Некоторая польза была бы
Работа была бы достаточно эффективной
Работа была бы высокоэффективной

1
2
3
4

9. Чувствуете ли Вы вялость в первые полчаса после утреннего подъема?

Очень большая вялость
Некоторая вялость
Известная бодрость
Полная бодрость

1
2
3
4

10. Если Ваш следующий день свободен от работы, когда Вы ляжете спать по сравнению с обычным временем отхода ко сну?

Не позже, чем обычно
Менее чем на час позже
На один два часа позже
Более чем на два часа позже

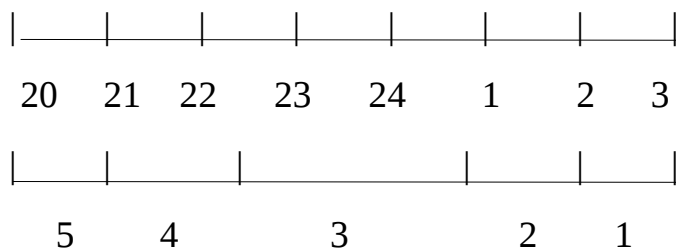
4
3
2
1

11. Легко ли Вам засыпать в обычных условиях?

Очень трудно
Довольно трудно
Довольно легко
Очень легко

1
2
3
4

12. Когда Вы вечером чувствуете себя настолько усталым, что должны лечь спать?



13. Для выполнения двухчасовой работы, требующей полной мобилизации умственных сил какой из четырех предлагаемых периодов Вы выбрали бы, если бы были свободны в планировании распорядка дня и руководствовались только своими желаниями?

8.00–10.00

11.00–17.00

15.00–17.00

19.00–21.00

23.00–1.00

8

6

4

2

0

14. Насколько велика Ваша усталость в 23.00 часа?

Я очень устаю к этому времени

Я заметно устаю к этому времени

Я слегка устаю к этому времени

Я совершенно не устаю к этому времени

5

3

2

0

15. Если по какой-то причине Вам пришлось лечь спать позже, чем обычно, а на следующее утро нет необходимости вставать в определенное время, какой из предлагаемых вариантов будет для Вас предпочтительней?

Я проснулся в обычное время и больше не засну

Я проснулся в обычное время и дальше буду дремать

Я проснулся в обычное время и снова засну

Я проснулся позже, чем обычно

4

3

2

1

16. Если Вы должны дежурить ночью с 4.00 до 6.00 часов, а следующий день свободен, какой из предлагаемых вариантов будет наиболее приемлемым?

Спать я буду только после ночного дежурства

1

Перед дежурством я вздремну, а после дежурства лягу

2

Перед дежурством я хорошо высплусь, а после дежурства еще подремлю

3

Я полностью высплусь перед дежурством

4

17. Какой из следующих периодов Вы выберете для выполнения тяжелой физической работы в течение двух часов, если будете полностью свободны в планировании своего распорядка и сможете руководствоваться личным желанием?

8.00–10.00

4

11.00–13.00

3

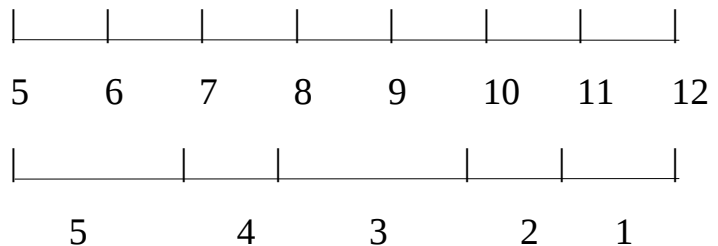
15.00–17.00

2

19.00–21.00

1

18. В каком часу Вы предпочитали в детстве во время летних каникул, когда час подъема выбирался по вашему личному желанию?



19. Имея пятичасовой рабочий день (включая перерывы), интересную и удовлетворяющую Вас работу. Выберете пять непрерывных рабочих часов, когда эффективность Вашей работы была бы наивысшей.

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

1

5

3

2

1

20. В какое время суток Вы достигаете "вершины" своей производительности (отметить один час).

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

1

5

3

2

1

21. Иногда приходится слышать о людях «утреннего» и «вечернего» типов. К какому из этих типов Вы относите себя?

Четко к утреннему

6

Скорее к утреннему, чем к вечернему

4

Скорее к вечернему, чем к утреннему

2

Четко к вечернему

0

После заполнения анкеты баллы суммировали и определяли хронотип по итоговой сумме баллов:

свыше 84 – четко выраженный утренний тип,

69-83 – слабо выраженный утренний тип,

50-68 – индифферентный тип,

34-49 – слабо выраженный вечерний тип,

ниже 33 – четко выраженный вечерний тип.

ТЕСТОВАЯ КАРТА "САН"

Ф.И.О. _____

ПОЛ _____ ХРОНОТИП _____

ДАТА _____ ВРЕМЯ _____

ВОЗРАСТ _____

<i>Здоровый</i>	+3+2+1 0-1-2-3	<i>Больной</i>
<i>Самочувствие хорошее</i>	+3+2+1 0-1-2-3	<i>Самочувствие плохое</i>
<i>Активный</i>	+3+2+1 0-1-2-3	<i>Пассивный</i>
<i>Работоспособный</i>	+3+2+1 0-1-2-3	<i>Разбитый</i>
<i>Спокойный</i>	+3+2+1-0-1-2-3	<i>Возбужденный</i>
<i>Расслабленный</i>	+3+2+1-0-1-2-3	<i>Напряженный</i>
<i>Хорошее настроение</i>	+3+2+1-0-1-2-3	<i>Плохое настроение</i>
<i>Довольный</i>	+3+2+1-0-1-2-3	<i>Недовольный</i>
<i>Бодрый</i>	+3+2+1-0-1-2-3	<i>Усталый</i>

Тест «САН» представляет собой бланк с 9 парами слов (упрощенный вариант) противоположного понятия, отражающими различные особенности субъективного состояния человека: три пары слов характеризуют самочувствие, три пары – активность и три пары – настроение. Между парами слов проставлены цифры – оценочные баллы +3+2+1–0–1–2–3, которые должен отмечать обследуемый соответственно субъективной оценке его состояния на момент обследования.

UNIPHARM, INC.

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
(информация для пациентов) МЕЛАКСЕН®
(MELAXEN®)**

Регистрационный номер МЗ РФ: П N015325/01 от 29.08.2008

Торговое название препарата: МЕЛАКСЕН

МНН или группировочное название: мелатонин

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой 3 мг.

Состав. Одна таблетка содержит: мелатонин 3 мг. *Вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат. *Оболочка:* тальк, шеллак, изопропанол.

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с разделительной риской с одной стороны таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: Адаптогенное средство.

Код АТХ: N05CH01

Характеристика препарата. «Мелаксен» – химический аналог биогенного амина мелатонина. Химическая формула N-ацетил-5-метокситриптами́н. Молекулярная масса 232. Растворяется в воде, спирте, липидах. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Синтезирован из аминокислот растительного происхождения.

Фармакологические свойства. Является синтетическим аналогом гормона шишковидной железы (эпифиза). Нормализует циркадные ритмы. Регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела. Способствует нормализации ночного сна (ускоряет засыпание, улучшает качество сна, уменьшает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, сновидения становятся более яркими и эмоционально насыщенными). Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции. Проявляет иммуностимулирующие и выраженные антиоксидантные свойства. Тормозит секрецию гонадотропинов, в меньшей степени – других гормонов аденогипофиза – кортикотропина, тиреотропина и соматотропина.

Не вызывает привыкания и зависимости.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и полностью адсорбируется, легко проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. Имеет короткий период полувыведения.

Показания к применению

- в качестве снотворного средства
- в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек, аутоиммунные заболевания, лейкоз, лимфома. Аллергические реакции, лимфогрануле-

матоз, миелома, эпилепсия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, беременность и период лактации.

Способ применения и дозы. Внутрь. Взрослым по ½-1 таблетке за 30-40 минут перед сном один раз в день. Как адаптоген при смене часовых поясов: за 1 день до перелета и в последующие 2-5 дней по 1 таблетке за 30-40 минут до сна. Максимальная суточная доза до 2 таблеток в день. Для профилактического приёма рекомендуется 0,75 мг в качестве адаптогена.

Побочное действие. Возможны аллергические реакции на компоненты препарата, отеки в первую неделю приема. Головная боль, тошнота, рвота, диарея, утренняя сонливость.

Передозировка. При случайной передозировке: промывание желудка, симптоматическая терапия. Усиление выраженности побочных эффектов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Усиливает эффект препаратов, угнетающих центральную нервную систему и бета-блокаторов. Не рекомендуется принимать совместно с гормональными лекарственными средствами. Несовместим с ингибиторами моноаминоксидазы, глюкокортикостероидами и циклоспорином.

Особые указания. В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Необходимо информировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия. Избегать яркого освещения.

Форма выпуска. Таблетки, покрыты оболочкой, расфасованны по 12 штук в блистере из алюминиевой фольги/ПВХ и 1 или 2 блистерные упаковки вложены в картонную коробку с инструкцией.

Условия хранения. При температуре 10-30° С, в сухом, защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 4 года. Не использовать по окончании срока годности.

Условия отпуска из аптек. Без рецепта.

Производитель: Юнифарм, Инк., США. Претензии направляются по адресу: Представительство в России: 113114, г. Москва, Дербеневская наб., д. 7, стр. 5.

Производство и реализация через
Аптечную сеть РСО-Алания
Разрешено центром
Госсанэпиднадзора РСО-А МЗ РФ от

ФИТОКОКТЕЙЛЬ «FK-RS»

(свидетельство на товарный знак № 446082. Авторы: Хетагурова Л.Г., Тагаева И.Р.)

Фитоккоктейль «FK-RS» представляет собой смесь спиртовых экстрактов родиолы розовой, солодки голой, элеутерококка колючего, девясила высокого. Это прозрачная жидкость коричневого цвета с характерным запахом.

Фармакологические свойства:

Радиола розовая повышает устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов; на фоне утомления и при выполнении тяжелой физической работы нормализует обменные процессы, способствует экономному расходованию и восстановлению энергетических ресурсов организма; обладает иммуномодулирующей активностью; улучшает память и внимание; задерживает истощение надпочечников при стрессе; предупреждает угасание функции тимуса.

Солодка обладает противовоспалительным, антиаллергическим, спазмолитическим, антитоксическим, антидепрессивным, отхаркивающим, мочегонным, болеутоляющим, обезвреживающим свойствами. Нормализует процесс свертывания крови и биоритмы гормонов адаптации, повышает физическую выносливость.

Элеутерококк колючий повышает резистентность организма к воздействию неблагоприятных факторов, умственную работоспособность, усиливает остроту зрения, улучшает слух, уменьшает утомляемость при физической нагрузке, нормализует структуру биоритмов системы гемостаза и вегетативных функций, обладает гипокоагулирующим, ранозаживляющим, противовоспалительным эффектом, снижает уровень холестерина в крови, задерживает выведение витамина С из организма, обладает иммуномодулирующей активностью, повышает количество лейкоцитов в крови. В эксперименте снижает уровень хромосомных aberrаций при свинцово-цинковой и кадмиевой интоксикации.

Девясил повышает мышечную силу и физическую выносливость, оказывает противовоспалительный, желчегонный, мочегонный, отхаркивающий эффекты; проявляет антимикробную активность ускоряет заживления язв.

Состав: в условиях медико-биологического эксперимента подобрана формула фитоккоктейля строго определенных пропорций – родиолы розовой

(корневище с корнями) – 2 части, солодки голой (корень) – 2 части, элеутерококка колючего (корневище с корнями) – 1 части, девясила высокого (корневище с корнями) – 1 часть. Фитококтейль синхронизирует работу жизненно-важных систем, нормализует биоритмы, повышает работоспособность; активирует иммунитет.

Показания к применению: десинхронозы; снижение умственной работоспособности; повышенная утомляемость; стрессы, в том числе, хирургический; депрессии; иммунодепрессии; артериальная гипотония; травмы. Фитококтейль способствует выведению радионуклеидов и шлаков из организма. При хронических заболеваниях почек, аддисоновой болезни, системной красной волчанке, аллергических дерматитах, бронхиальной астме и онкологических болезнях – в качестве вспомогательного средства при комплексной терапии.

Противопоказания: Гипертонический криз.

Способ применения: для достижения максимального эффекта рекомендуется хронотерапевтический подход:

- по 40-45 капель на 0,5 стакана воды, сока или настоя шиповника для лиц утреннего хронотипа утром (1 раз в сутки до 10.00);
- по 15-20 капель 3 раза в день для лиц независимого хронотипа (последний прием не позже 18.00);
- по 30 капель в 14.00 и 15-20 капель в 18.00 для лиц вечернего хронотипа.

Длительность приема коктейлей колеблется в зависимости от степени и характера нарушений адаптации. Повторять курс можно не ранее, чем через 2 недели.

Форма выпуска: во флаконах из темного стекла по 50 мл.

Условия хранения: в прохладном, защищенном от света месте.

Лаборатория традиционной медицины УРАН ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-Алания, г. Владикавказ.