

На правах рукописи

БЕРЁЗОВА ДЗЕРАССА ТАЙМУРАЗОВНА

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

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Владикавказ – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт биомедицинских исследований» Владикавказского научного центра Российской академии наук и правительства Республики Северная Осетия-Алания

Научный руководитель:

Хетагурова Лариса Георгиевна – заслуженный работник ВШ РФ, заслуженный деятель науки РСО-Алания, заслуженный работник здравоохранения Северной Осетии, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Загускин Сергей Львович, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биофизики и хронобиологии НИИ физики Южного Федерального университета, заведующий

Чибисов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (ФГБОУ ВПО РУДН), кафедра общей патологии и патологической физиологии медицинского факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Защита состоится 23 декабря 2014 года в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.sogma.ru/.

Автореферат разослан 20 ноября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Джиоев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Тагаева И.Р., 1999; 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 синтетический аналог мелатонина (М), способный оказывать корригирующие эффекты при дизритмии временной организации физиологических функций (Ковальзон В.М., 2004; Анисимов В.Н., 2007; Арушанян Э.Б., 2007; Рапопорт С.И. и соавт., 2009-2012; Урумова, 2009) и коктейль из фитоадаптогенов «FK-RS».

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, возникающих

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

Задачи

1. Исследовать влияние мелатонина и фитоккоктейля 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 фитоккоктейля «FK-RS» 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. Исследовано влияние двух дозировок мелатонина на временную организацию физиологических функций 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

физиологических 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 летелей, а в культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* увеличился процент хромосомных aberrаций, поэтому для коррекции 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 опубликовала 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 Минобразования 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Изучено влияние двух доз (0,75 мг и 3 мг) мелатонина («Мелаксен» Юнифарм, США) и фитококтейля «FK-RS» (состав: смесь спиртовых экстрактов корней с корневищами родиолы розовой – 2 части, солодки голой – 2 части, элеутерококка колючего – 1 часть и девясила высокого – 1 часть) (свидетельство на товарный знак № 446082) на генетический аппарат клетки в рекомендованных для изучения новых фармакологических веществ тест-системах: *Drosophila melanogaster*, с использованием модифицированной методики Шварцмана П.Я. (1991) и Ревазовой Ю.А. (2001) (выполнено 33 серии эксперимента, в каждой 50 обработанных мелатонином 0,001 мг и 0,004 мг/100 г сахарозы и фитококтейлем 0,0002 мл, 0,002 мл, 0,02 мл/100 г сахарозы самцов *Drosophila melanogaster* скрещивали с 50 интактными самками) и культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* (130 самцов крыс весом 180-200 г) с использованием методики Форда и Хамертона (1956). Выполнено 26 серий эксперимента. Проанализировано 18795 метафазных пластинок. Использовали мелатонин в дозах 0,01 мг/кг и 0,04 мг/кг и фитококтейль 0,02 мл/кг*.

Исследовали хронотерапевтические эффекты 0,75 и 3 мг мелатонина и влияние гормона (3 мг) на уровень спонтанного мутагенеза у студентов-медиков с патологическим десинхронозом. Изучены биоритмы 78 волонтеров, студентов-медиков (♀) 3 курса СОГМА в возрасте от 19 до 22 лет в весенний учебный семестр 2011 года. Методом ауторитмометрии путем семикратных суточных измерений 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 –

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

«индивидуальный дециметр» (ИД) проводили при открытых и закрытых глазах (Романов Ю.А., 2005). Показатели ауторитмометрии вносились в хронокарты. Данные обработали с помощью компьютерной программы «Rhythm» (косинор-анализ ритмов с неизвестным периодом при неравноотстоящих наблюдениях). Проанализировали достоверные ритмы (при $p = 0,9-1,00$) по четырём параметрам: мезор, амплитуда, акрофаза, период (Асланян Н.Л., 1985).

С помощью анкеты Эстберга определили хронотип обследуемых (Степанова С.И., 1986). Оценивали самочувствие, активность и настроение с помощью тестов «САН» по методике Доскина В.А. и Лаврентьевой Н.А. (1991).

Цитогенетическое обследование 38 волонтеров, составивших две группы: контрольную (успешно адаптированные – 7 человек, студенты с физиологическим десинхронозом – 12 человек) и экспериментальную, состоящую из 19 человек с патологическим десинхронозом, выполнено по методике Бочкова Н.П. (1972). Проанализировано 6680 метафазных пластинок (160-180 у каждого индивида)*.

Результаты исследования интерпретировали с помощью электронных таблиц Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica 10.0 с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$. Для оценки степени связи между показателями временной организации физиологических функций и уровнем хромосомных aberrаций применён метод корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Для изучения влияния мелатонина на летальность, репродуктивную и физиологическую активность *Drosophila melanogaster* выполнено 12 серий эксперимента. В 4 группах применение мелатонина способствовало достоверному ($p < 0,01$) снижению процента ранних и поздних доминантных леталей (желтых и коричневых яиц) у мух, обработанных Cd (II) 10^{-7} моль мл/100 г сахарозы (от $0,6 \pm 0,4$ до $0,9 \pm 0,3\%$), по отношению к позитивному контролю ($2,4 \pm 0,9\%$). Повысились физиологическая активность личинок *Drosophila melanogaster* и

коэффициент плодовитости (0,9-1,9). В исследуемых концентрациях (0,001 мг/100 г и 0,004 мг/100 г сахарозы) при применении на протяжении 3 и 7 суток мелатонин не проявил кластогенной, комутагенной активности в отношении стандартного мутагена кадмия, напротив, подавил индуцированный Cd (II) мутагенез в популяции плодовых мушек. Чёткой зависимости «время-эффект» и «доза-эффект» не прослеживается.

В 9 сериях эксперимента изучалось влияние фитококтейля на летальность, плодовитость и физиологическую активность личинок *Drosophila melanogaster*. Результаты исследования недостоверны, но в диапазоне исследуемых концентраций (0,0002 мл, 0,002 мл, 0,02 мл/100 г сахарозы) при воздействии в течение 3 суток фитококтейль не проявил кластогенных свойств, напротив, способствовал снижению индуцированного Cd (II) мутагенеза в популяции плодовых мух.

В 4 сериях эксперимента мухи последовательно обрабатывались мелатонином и фитококтейлем. В одной группе достоверно ($p < 0,05$) увеличился процент доминантных леталей ($2,9 \pm 0,8\%$). Коэффициент плодовитости – 1,3. Коэффициент соотношения полов – 0,9. В 8 сериях эксперимента мухи обрабатывались Cd (II) (3 суток), мелатонином (0,001 мг/100 г и 0,004 мг/100 г сахарозы) (3 суток) и фитококтейлем 0,002 мл/100 г сахарозы (3 суток) в разной последовательности. В двух группах достоверно ($p < 0,5$) увеличился процент доминантных леталей до $4,8 \pm 1,1\%$. Коэффициент плодовитости в этих группах 1,2-1,8.

2. Изучение влияния мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат в культуре клеток костного мозга млекопитающих

В группе интактных крыс (негативный контроль) процент хромосомных aberrаций в культуре клеток костного мозга – $1,3 \pm 0,4$. При применении Cd (II) 10^{-7} моль мл/кг (позитивный контроль) процент aberrаций увеличился до $6,0 \pm 0,9$. Анализ клеток костного мозга крыс линии *Wistar* (11 серий, 6185 метафазных пластинок) подтвердил отсутствие у мелатонина кластогенных свойств. Применение мелатонина (0,01 мг/кг и 0,04 мг/кг) в течение 3 и 7 суток

способствовало снижению уровня спонтанного и индуцированного кадмием мутагенеза. У крыс, обработанных Cd (II), в 7 группах применение мелатонина способствовало достоверному ($p < 0,001$) снижению уровня aberrаций (в разных сериях от $1,0 \pm 0,4\%$ до $4,4 \pm 0,9\%$) по отношению к позитивному контролю (рис. 1). Чёткой зависимости «доза-эффект» и «время-эффект» в исследуемых концентрациях при воздействии в течение 3 и 7 суток не прослеживается. Мелатонин ингибирует токсичные гидроксильные радикалы, синглетный кислород, пероксинитрит, пероксильный радикал, стимулирует глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, γ -глутамилцистеинсинтазу (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Джериева И.С. и соавт., 2012), чем объясняются, вероятно, его генопротекторные свойства.

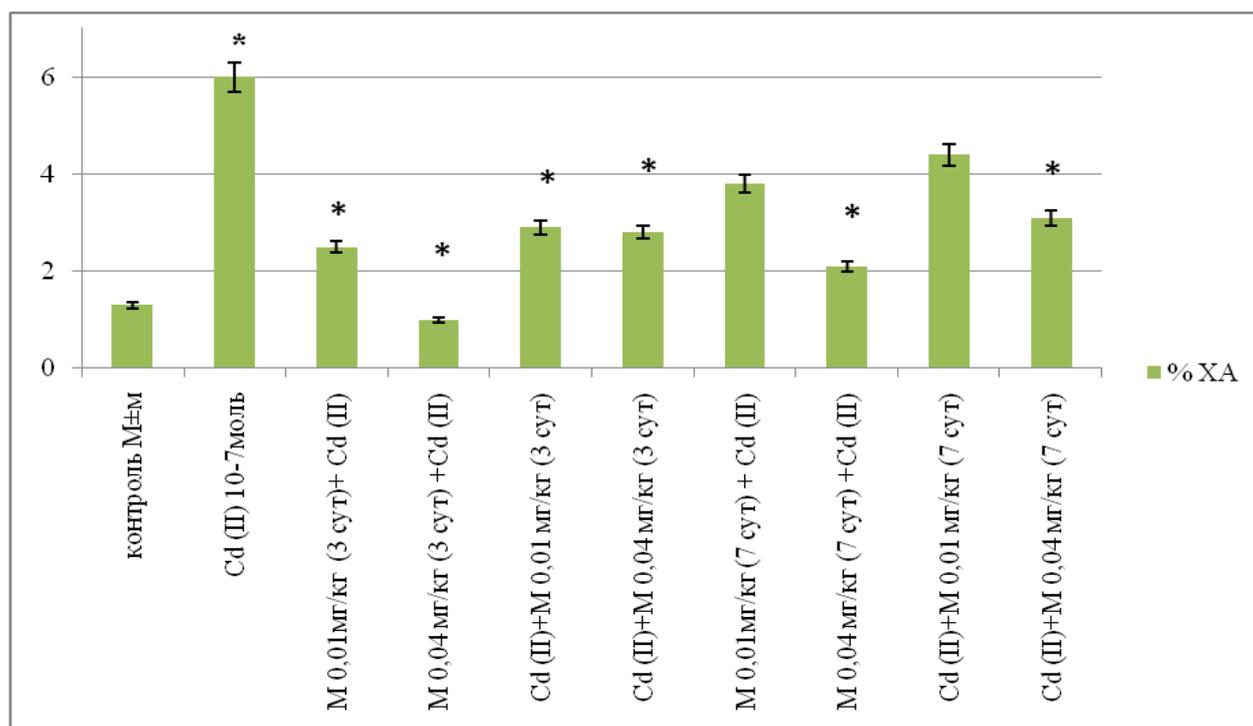


Рисунок 1. Процент хромосомных aberrаций в культуре клеток костного мозга крыс при воздействии мелатонином (* – $p < 0,05$)

У крыс применение фитококтейля (проанализировано 2100 метафазных пластинок) в течение 3 суток в двух сериях эксперимента способствовало достоверному ($p < 0,05$) снижению уровня индуцированного кадмием мутагенеза ($2,3 \pm 0,6\%$, $3,7 \pm 0,7\%$). Фитоадаптогены, входящие в состав фитококтейля обладают антитоксическими, антиоксидантными, иммуномодулирующими

свойствами (Нестерова Ю.В. и соавт., 2003; Рябоконт, А.А, 2003; Урумова Л.Т., 2009; Хетагурова Л.Г. и соавт., 2010), чем обусловлены, вероятно, его генопротекторные эффекты.

При совместном применении мелатонина и фитококтейля в 4 сериях эксперимента (3050 метафазных пластинок) достоверно ($p < 0,05$) увеличился процент хромосомных aberrаций ($2,0 \pm 0,5\%$ – $2,8 \pm 0,6\%$) по отношению к негативному контролю ($1,3 \pm 0,4\%$). Также как у плодовых мушек, у крыс совместное применение мелатонина и фитококтейля способствовало усилению мутагенеза. Кластогенный эффект при применении двух препаратов может быть связан с изменением метаболизма и усилением воздействия при совместном использовании. Фитококтейль «FK-RS» имеет сложный состав и широкий диапазон действия, применение в комплексе с мелатонином, имеющим многообразные биологические эффекты, усложняет прогнозирование их взаимодействия в организме. Поэтому для хронокоррекции мелатонин использован в виде монотерапии.

3. Изучение антимуtagenных свойств мелатонина при спонтанном мутагенезе у студентов-медиков

В контрольной группе дважды с интервалом в 7 суток исследовали aberrации, возникшие в результате спонтанного мутагенеза (проанализировано 3529 метафазных пластинок). При первом обследовании процент aberrаций составил $1,50 \pm 0,28$, их спектр представлен одиночными (51,8%), парными фрагментами (33,3%), дицентрическими хромосомами (7,4%) и слиянием сестринских хроматид (7,4%). Через семь суток достоверных изменений в уровне спонтанных мутаций не выявлено – он составил $1,45 \pm 0,29\%$. Aberrации хроматидного типа представлены в основном одиночными фрагментами (52,0%), а хромосомные – парными фрагментами (36,0%), дицентрическими хромосомами (8,0%) и слиянием сестринских хроматид (4,0%). В экспериментальной группе уровень aberrаций определяли до и после приёма 3 мг мелатонина за 0,5-1 час до сна в течение 7 суток. При первом обследовании проанализировано 1488 метафазных пластинок. Процент aberrаций составил $1,41 \pm 0,30$, их спектр

представлен одиночными (47,6%), парными фрагментами (33,4%), дицентрическими хромосомами (9,5%) и слиянием сестринских хроматид (9,5%).

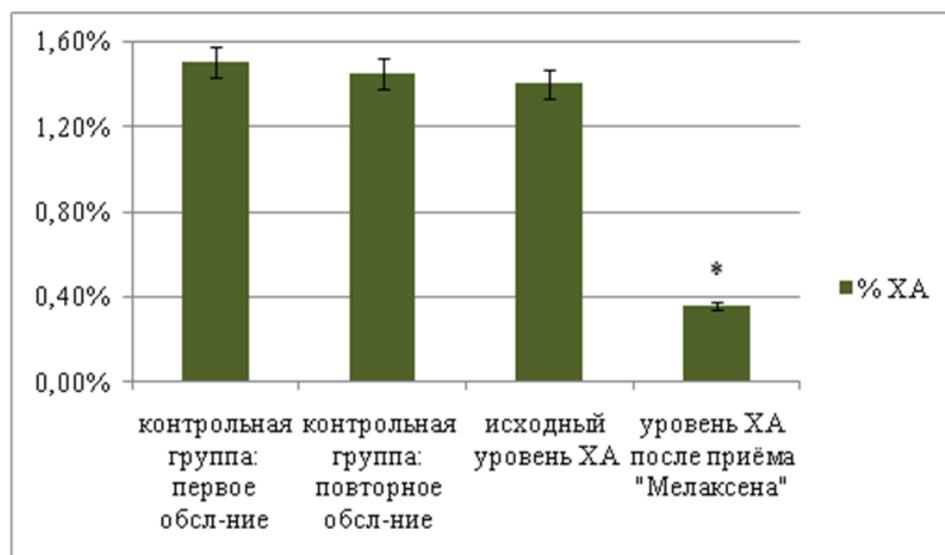


Рисунок 2. Процент хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови студентов-медиков до и после приёма 3 мг мелатонина (* – $p < 0,01$)

После приёма мелатонина (проанализировано 1663 метафазных пластинок) процент aberrаций достоверно ($p < 0,01$) снизился почти в 4 раза и составил в среднем $0,36 \pm 0,15$ (рис. 2), спектр aberrаций представлен одиночными (50,0%), парными фрагментами (33,3%), дицентрическими хромосомами (16,7%), т.е. процент 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, что также можно объяснить описанными в литературе антиоксидантными свойствами гормона (Малиновская Н.К. и соавт., 2004; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Пикалова Л.В. и соавт., 2010-2011; Джериева И.С., 2012).

4. Коррекция патологического десинхроноза у студентов-медиков мелатонином

Хрономедицинскими методами обследованы 78 волонтеров, студентов (♀) 3 курса СОГМА в возрасте от 19 до 22 лет. По анкете Эстберга обследованные студенты распределены на пять хронотипов: 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.

По результатам ауторитмометрии студенты распределены на 3 группы здоровья: I уровень здоровья успешно адаптированные – 18 человек (23,1%); II уровень здоровья – 27 человек (34,6%) с физиологическим десинхронозом: доля достоверных ритмов снижена до 52,0%, в спектре достоверных: циркадианных частот 51,0%, увеличение доли ультрадианных ритмов на 5-10%, увеличены амплитуды и зоны блуждания акрофаз ритмов от 4 до 6 часов. Описанные сдвиги свидетельствуют о поиске адаптации и позволяют сохранять мезоры ритмов в нормальных пределах; III уровень здоровья – 33 человека (42,3%) с патологическим десинхронозом (доклиническими нарушениями здоровья): преобладают недостоверные ритмы (>50), в спектре достоверных снижена доля циркадианных частот до 40,5%, увеличена доля ультрадианных ритмов до 46,4%. Снижены амплитуды ритмов («жесткие ритмы»). Ритмы асинфазны. Акрофазы ритмов не соответствуют хронотипу обследуемых, зона блуждания акрофаз более 6 часов. Обследуемые предъявляют жалобы на снижение работоспособности, памяти, внимания, нарушение сна, аппетита, повышенную утомляемость, головные боли. Указанные признаки свидетельствуют о перенапряжении адаптационных механизмов (Урумова Л.Т., 2009; Хетагурова Л.Г., 2010).

В группе студентов с патологическим десинхронозом доминируют лица с четко выраженным вечерним хронотипом – 30,3%, 27,3% с четко выраженным утренним, 12,1% со слабо выраженным утренним хронотипом, 24,2% с индифферентным и 6,1% со слабо выраженным вечерним хронотипом. 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 разделена на две подгруппы по степени его проявления. Студенты с менее выраженными нарушениями архитектуры биологических ритмов – 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, 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.

Таблица 1

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- дианны е	
подгруппа III А до коррекции (n – 154)	41,6 (64)	43,8 (28)	40,6 (26)	15,6 (10)	58,4 (90)
подгруппа III А после коррекции 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 коррекции (n – 209)	40,2 (84)	46,4 (39)	40,5 (34)	13,1 (11)	59,8 (125)
подгруппа III В после коррекции 3 мг М (n –209)	56,9 (119)	29,4 (35)	54,6 (65)	16,0 (19)	43,1 (90)

n- количество проанализированных синусоид

При групповом анализе общего спектра биоритмов физиологических функций у студентов с патологическим десинхронозом после коррекции 0,75 мг мелатонина отмечено увеличение доли достоверных ритмов до 57,1% за счет увеличения циркадианных частот до 55,7%, снижение доли ультрадианных ритмов до 26,1%. В группе студентов принимавших 3 мг мелатонина доля достоверных ритмов увеличилась до 56,9%, доля циркадианных частот увеличилась до 54,6%, доля ультрадианных ритмов снизилась до 29,4% (табл. 1),

увеличились амплитуды ритмов. Описанные изменения свидетельствуют об улучшении механизмов адаптации.

Длительность «индивидуальной минуты» и показатели «индивидуального дециметра» после приёма мелатонина в обеих подгруппах приблизились к значениям нормы (табл. 2). Синхронизирующее влияние гормона на биоритмы способствовало улучшению пространственно-временного восприятия и снижению эмоционального напряжения.

Таблица 2

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 М	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 3 мг М приёма	55,1±2,7	54,7±3,3	9,3±0,1	8,7±0,8

Таблица 3

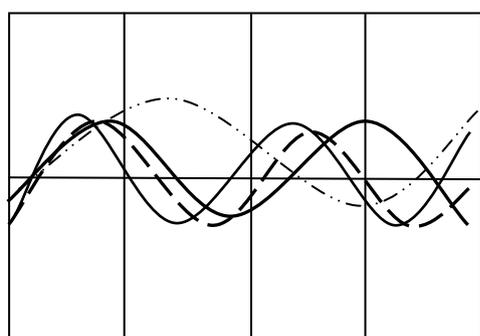
Показатели теста «САН» у студентов-медиков с патологическим десинхронозом до и после коррекции мелатонином

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 М	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 М	5,02±1,2	5,07±1,2	5,15±1,2

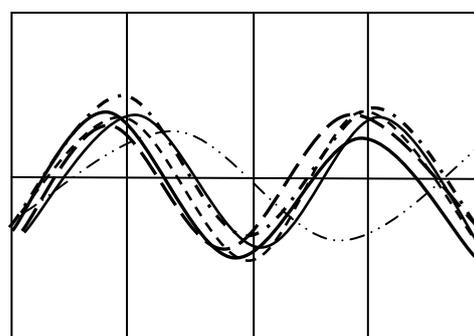
Коррекция патологического десинхроноза мелатонином в дозе 0,75 мг способствовала повышению всех показателей теста «САН»: самочувствия на 3,6%, активности на 5,7%, настроения на 9,9%; приём 3 мг мелатонина улучшил показатели самочувствия на 4,1%, активности на 6,0%, настроения на 15,2% (табл. 3). Следовательно, мелатонин в большей степени повлиял на показатели настроения, в меньшей на показатели самочувствия. После хронокоррекции обследуемые отмечали улучшение сна: уменьшение времени засыпания,

сокращение числа ночных пробуждений, улучшение самочувствия при пробуждении.

параметры ритмов	варианты	САДd —	САДs —	ДАДd ---	ДАДs ---	t°d ---	t°s ---	ЧСС ---
мезор	до коррекции	117,7	116,9	74,2	74,6	36,66	36,68	76,6
	после коррекции	116,4	115,9	73,7	73,2	36,61	36,63	68,4
период	до коррекции	26,3	28,1	19,0	30,2	14,34	19,45	33,27
	после коррекции	25,4	26,3	21,08	27,12	16,18	22,56	31,21
акрофаза	до коррекции	17ч2	19ч02	12ч45	21ч22	18ч41	10ч32	23ч34
	после коррекции	16ч21	17ч16	8ч37	18ч54	15ч12	14ч38	21ч42
амплитуда	до коррекции	2,1	2,2	1,7	2,2	0,2	0,3	3,1
	после коррекции	3,2	3,1	2,9	3,1	0,4	0,4	5,3
p	до коррекции	0,92	0,73	0,90	0,86	0,94	0,78	0,91
	после коррекции	0,94	0,78	0,94	0,91	0,96	0,90	0,92



0 24 48
До хронокоррекции



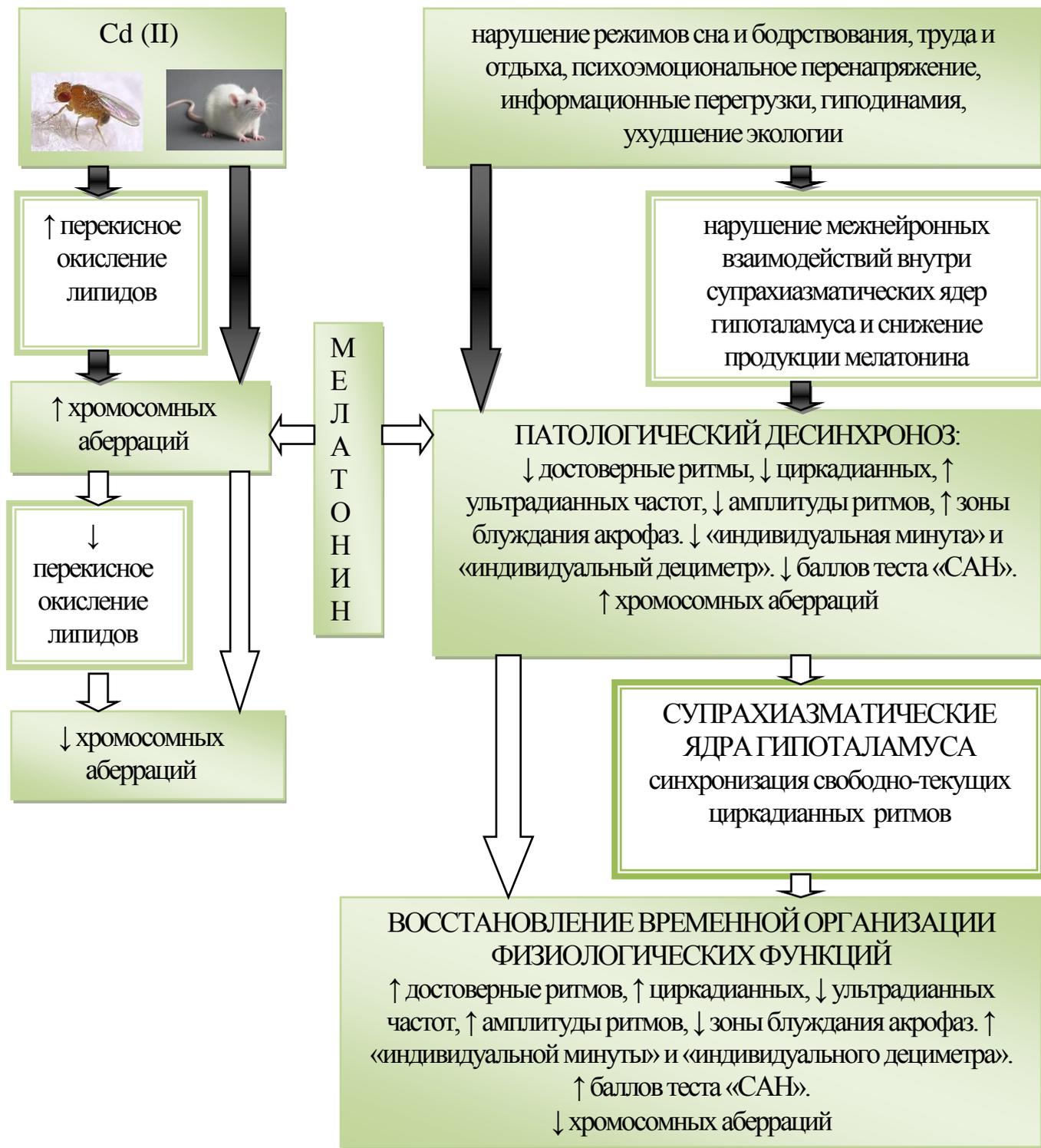
0 24 48
После хронокоррекции

Рисунок 3. Индивидуальный хроноанализ ритмов показателей физиологических функций студентки К-вой Л.(19 лет) с патологическим десинхронозом до и после коррекции 3 мг мелатонина (P 0,9-1,0 диапазон достоверных ритмов)

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

коррекции количество достоверных ритмов увеличилось, в их спектре увеличилась доля циркадианных частот, увеличилась амплитуда, снизились мезоры ритмов АД и температуры тела, 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 повышение работоспособности, восстановление сна.

Для выяснения взаимосвязи нарушений временной организации физиологических функций с уровнем хромосомных aberrаций, был проведён корреляционный анализ между уровнем aberrаций и процентом достоверных ритмов у студентов с десинхронозом. Получена отрицательная связь (-0,52), т. е. имеется обратно пропорциональная зависимость – чем меньше достоверных ритмов и тяжелее проявления десинхроноза, тем выше уровень aberrаций. После приёма мелатонина между этими параметрами также выявлена отрицательная взаимосвязь (-0,61): увеличился уровень достоверных ритмов, снизился процент aberrаций. Антимутагенный эффект мелатонина, возможно, связан как с антиоксидантными так и хронобиологическими, антистрессорными свойствами гормона, стабилизирующим влиянием на эндокринную и иммунную системы (Анисимов В.Н., 2007; Арушанян Э.Б., 2007; Парахонский А.П., 2007; Каладзе Н.Н. и соавт., 2010; Рапопорт С.И., 2012). 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.



результаты исследования



литературные данные

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

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 летелей. 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 десинхроноза 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 временной 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 использование препарата для коррекции патологического десинхроноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуем новые знания о генопротекторных свойствах мелатонина, о его позитивном влиянии 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 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ

1. Датиева, Ф.С. Сезонные ритмы макро- и микрогемодинамики в эксперименте / Ф.С. Датиева, З.А. Такоева, Д.Т. Березова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2007. – Т. VII, № 13 – С. 245-248.

2. Коррекция генотоксикантов окружающей среды естественными антимутагенами – фитококтейлями / Л.В. Чопикашвили, Л.Г. Хетагурова и др. // **Устойчивое развитие горных территорий. – 2009. – № 1. – С. 20-30.**

3. 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.
4. Березова, Д.Т. Изучение генетической активности «Мелаксена» / Д.Т. Березова // Сборник работ молодых учёных «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». – Владикавказ, 2010. – С. 49.
5. 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.
6. Березова, Д.Т. «Мелаксен» как антимуtagen / Д.Т. Березова // Сборник работ молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» II Международная научно-практическая конференция. – Владикавказ, 2011. – С. 55-57.
7. Березова, Д.Т. Антимуtagenные свойства «Мелаксена» / Д.Т. Березова // Сборник научных статей и тезисов XII международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке. – Москва, 2011. – С. 511.
8. Березова, Д.Т. Изучение цитогенетической активности препарата «Мелаксен» в культуре лимфоцитов человека / Д.Т. Березова // Тезисы докладов X научной конференции молодых ученых. – Владикавказ, 2011. – С.10-11.
9. Березова, Д.Т. Об антимуtagenных эффектах действия мелатонина / Д.Т. Березова // Материалы V региональной научно-практической конференции. – Владикавказ, 2012. – С. 17-18.
10. Березова, Д.Т. Мелатонин: свойства и возможности использования / Д.Т. Березова // **Владикавказский медико-биологический вестник.** – 2012. – Т. XV, № 23. – С. 127-133.
11. Березова, Д.Т. Особенности влияния «Мелаксена» на генетический аппарат клетки / Д.Т. Березова // Материалы XI научной конференции молодых ученых «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ, 2012. – С. 18-21.
12. Березова, Д.Т. Новые способы антимуtagenного воздействия / Д.Т. Березова // Сборник работ молодых ученых III Международной научно-практической

конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». – Владикавказ, 2012. – С. 52-53.

13. Березова, Д.Т. Особенности антимутагенного эффекта «Мелаксена» / Д.Т. Березова // Вестник РУДН. Труды II Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. – Москва, 2012. – № 7. – С. 43-44.

14. Березова, Д.Т. Новые возможности хронокоррекции десинхронозов / Д.Т. Березова // XII конференция молодых ученых и специалистов СОГМА и ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-Алания «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ, 2013. С. 32-34.

15. Березова, Д.Т. Хронокоррекция десинхронозов «Мелаксеном» / Д.Т. Березова // IV Международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». – Владикавказ, 2013 г. – С. 73-75.

16. 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.

17. Березова, Д.Т. Применение «Мелаксена» при нарушении временной организации физиологических функций / Д.Т. Березова, Л.Т. Урумова, Л.А. Мерденова // Материалы научно-практической конференции «Интеграция науки и практики: итоги, достижения и перспективы». – Тюмень, 2013. – С. 42-43.

18. Патент № 2440135. «Способ антимутагенного воздействия на организм в эксперименте» / Хетагурова Л.Г., Чопикашвили Л.В., Березова Д.Т., Пухаева Е.Г., Роруа Ф.К.; заявитель и патентообладатель Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН и Правительства РСО-Алания (RU) – № 2010122092, заявка 31.05.2010. Опубликовано 20.01.2012.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ИД – «индивидуальный дециметр»

ИМ – «индивидуальная минута»

М – мелатонин

«САН» – самочувствие, активность, настроение