

Э.А. Алексеева, Л.Н. Шантанова, С.М. Николаев,
И.Ю. Малышев, И.Э. Матханов

РОЛЬ БТШ-70 И ОКСИДА АЗОТА В РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТОГЕННЫХ РЕАКЦИЙ НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.03

УДК 615.27:616-009

На модели острого эмоционального стресса изучена роль белков теплового шока (Hsp70) и оксида азота в реализации адаптивных реакций и адаптогенного действия астрагала перепончатого, содержащего в качестве действующих веществ флавоноиды и тритерпены. Курсовое профилактическое введение экстракта астрагала перепончатого в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг на фоне острого эмоционального стресса оказывает выраженное стресспротективное действие, препятствуя развитию признаков «триады Селье»: инволюции тимуса, гипертрофии надпочечников, эрозивным повреждениям слизистой желудка. Показано, что молекулярно-клеточным механизмом повышения резистентности к стрессу является активация синтеза Hsp70, а также предупреждение стресс-индуцированной генерации NO, что обусловлено присутствием в экстракте указанных биологически активных веществ, способных активировать экспрессию белков теплового шока и обладающих выраженными антиоксидантными свойствами.

Ключевые слова: острый эмоциональный стресс, Hsp70, NO, адаптогены, астрагал перепончатый.

The role of heat shock proteins (Hsp70) and nitrogen oxide in realization of adaptive reactions and adaptogenic effect of the extract from *Astragalus membranaceus* (Fischer) Bunge containing flavonoids and triterpenes as active substance has been studied on the model of acute emotional stress. The course preventive administration of the extract from *Astragalus membranaceus* in experimental-therapeutic dose 50 mg/kg against the background of the acute emotional stress has a marked stress-protective effect preventing from the development of the "Selye's triad": involution of thymus, hypertrophy of the adrenal glands and erosive injury of the stomach mucosa. It has been shown that the activation of Hsp70 synthesis and prevention of stress-induced NO generation is the molecular-cell mechanism of increased resistance to stress due to the content of the given biologically active substances promoting activation of the heat shock proteins expression and having marked antioxidant properties.

Keywords: acute emotional stress, Hsp70, NO, adaptogenes, *Astragalus membranaceus*.

Активация синтеза белков теплового шока (Hsp) играет важную роль в адаптации к различного рода повреждающим факторам и составляет важный механизм антистрессорной защиты клеток. Стресс-белки (индуцибельные, Hsp), синтезированные в условиях стресса, являются молекулярными шаперонами, способными связываться с гидрофобными сайтами денатурированных или мутантных белков, поврежденных в результате стресса, способствуя дезагрегации аномальных белковых молекул, утилизации поврежденных белков и предотвращая процесс апоптоза [1]. При адаптации организма к таким факторам среды, как гипоксия, стресс и физическая нагрузка, синтез Hsp70 активируется под влиянием NO [3]. Исследованиями последних лет было показано, что оксид азота (NO), который является универ-

сальным регулятором, принимающим участие практически во всех физиологических процессах, протекающих в организме как в центральной нервной системе, так и на периферии, вовлечен в формирование срочной и долговременной адаптации и обладает выраженными защитными свойствами при стрессорных воздействиях. В то же время имеются данные, что стресс-индуцированная генерация NO радикала блокирует митохондриальное дыхание, ингибируя цитохром P-450 и гликолиз, что приводит к истощению энергетических ресурсов, нарушению функций белков, развитию утомления и повреждению клеточных структур [2]. Экстракт сухой астрагала перепончатого (ЭСАП) обладает выраженной адаптогенной активностью, повышая неспецифическую резистентность организма к повреждающим воздействиям различной природы [5]. В связи с этим интересным представляется выяснить роль белков теплового шока и NO в реализации адаптивных реакций и адаптогенного действия фитоэкстракта.

Целью исследования явилось определение роли Hsp70 и оксида азота в реализации адаптивных реакций и адаптогенного действия фитоэкстракта на модели острого эмоционального стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на кры-

сах линии Wistar обоего пола массой 160–180 г. Организация, порядок проведения исследований, содержание животных в условиях сертифицированного вивария ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН соответствовали «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Рандомизация животных по группам осуществлялась с учетом пола, возраста, массы. Исследования проводились в соответствии с Правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях», ETS № 123 от 18.03.1986 (Страсбург, 1986). Дизайн исследования и протокол экспериментальной апробации согласован с этической комиссией Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 1 от 15.01.2016).

Модель острого эмоционального стресса воспроизводили общепринятым методом водной иммерсии путем однократного помещения животных в клетку с водой (22°C) на 30 мин. Через 2 ч после стрессорного воздействия животных декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли степень гипертрофии надпочечников, количество эрозий слизистой оболочки желудка, а также массу тимуса,

АЛЕКСЕЕВА Эльвира Алексеевна - к.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского ин-та Бурятского гос. ун-та им. Доржи Банзарова, alecsseevaelvira@mail.ru, orcid.org/0000-0001-8709-6524; Ин-т общей и экспериментальной биологии СО РАН: **ШАНТАНОВА Лариса Николаевна** - д.б.н., проф., зав. лаб., **НИКОЛАЕВ Сергей Матвеевич** - д.м.н., проф., гл.н.с., **МАТХАНОВ Иринчей Эдуардович** - к.м.н.; **МАЛЫШЕВ Игорь Юрьевич** - д.м.н., проф., зав. лаб. НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

который затем замораживали и хранили в замороженном виде при -70°C до электрофореза. Оценивали синтез Hsp-70 в тимусе и лейкоцитах (индуцированный тепловым шоком) методом Вестерн-блот анализа с использованием антител к Hsp-70 и реактивов и оборудования фирмы "Bio-Rad" (USA). Количественная обработка полученных иммуноблотов проводилась с помощью компьютерной программы Photoshop. Активность системы NO оценивали по концентрации метаболитов NO нитратов/нитритов с использованием специального редуктора для восстановления нитратов до нитритов [4]. Концентрацию нитритов оценивали с помощью реакции Грисса с последующим спектрометрическим анализом. Животные опытных групп 0 и 1 получали per os в течение 7 дней до эксперимента водный раствор экстракта сухого астрагала перепончатого в дозе 50 мг/кг за 1 ч до кормления. Животным опытной группы 2 вводили препарат сравнения - деалкоголизированный экстракт элеутерококка в объеме 5мл/кг по аналогичной схеме. Контрольной группе аналогично вводили дистиллированную воду. Последнее введение осуществляли за 1 ч до моделирования стресса. Экстракт сухой астрагала перепончатого получен из корней *Astragalus membranaceus* (Fischer) Bunge путем двукратной экстракции 60% этанолом с ультразвуковой обработкой, последующим концентрированием и вакуумной сушкой. Согласно данным ВЭЖХ и ВЭТСХ, в составе средства обнаружено присутствие тритерпенов – астрагалозидов I, II, III и IV, изофлавонов – каликозина, каликозин-7-О-глюкозида и формонетина. Стандартизацию экстракта осуществляли по содержанию изофлавонов (28-49 мг%) и тритерпенов (52-98 мг%) [5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки (p) - не более 5 %, то есть $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Установлено, что острый эмоциональный стресс вызвал характерное для стресс-реакции повреждение слизистой оболочки желудка, преимущественно в виде эрозий, гипертрофию надпочечников и инволюцию тимуса контрольных животных, что сопровождалось увеличением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови на

47 %, снижением базального уровня Hsp70 в тимусе крыс на 15 % по сравнению с аналогичными данными интактных животных, в то же время уровень Hsp70 в лейкоцитах контрольной группы животных, индуцированных тепловым шоком *in vitro*, повысился в 4,5 раза. Обнаружено, что курсовое превентивное введение экстракта сухого астрагала перепончатого повышает устойчивость организма к эмоциональному стрессу, о чем свидетельствует уменьшение степени гипертрофии надпочечников на 20%, увеличение относительной массы тимуса на 34 %, а также уменьшение количества эрозий слизистой желудка крыс в 2,8 раза по сравнению с показателями животных контрольной группы (табл.1).

Установлено также, что курсовое введение экстракта астрагала перепончатого на фоне острого эмоционального стресса ингибирует образование NO: концентрация метаболитов NO в плазме крови снижается на 44 % по сравнению с данными животных контрольной группы. Интересно, что курсовое введение астрагала интактным животным индуцирует синтез NO, повышая концентрацию метаболитов NO в плазме крови на 54 % (табл. 2).

На фоне курсового введения астрагала перепончатого интактным животным уровень Hsp70 в тимусе повысился на 45 % ($p < 0,05$), еще более значительное повышение уровня Hsp70, в 2,6 раза по сравнению с контролем, обнаружилось при введении испыту-

Таблица 1

Влияние ЭСАП на выраженность признаков «триады Селье» при остром эмоциональном стрессе ($M \pm m$)

Группа животных	n	Относительный вес, мг/100 г массы		Количество эрозий слизистой желудка на одно животное
		надпочечников	тимуса	
Интактная	6	$17,3 \pm 0,83$	$242,6 \pm 9,18$	0,0
Контрольная (стресс)	6	$22,0 \pm 1,42^*$	$173,4 \pm 19,53^*$	$3,2 \pm 0,52$
Опытная 1 (стресс+ астрагал)	6	$17,5 \pm 0,11^{**}$	$231,7 \pm 13,41^{**}$	$1,1 \pm 0,43^{**}$
Опытная 2 (стресс+элеутерококк)	6	$20,3 \pm 2,19$	$234,7 \pm 23,77$	$1,2 \pm 0,10^{**}$

Примечание. В табл.1-3: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с интактом; ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем; n – число животных.

Таблица 2

Влияние ЭСАП на концентрацию метаболитов NO в плазме крови при остром стрессорном воздействии, ($M \pm m$)

Группа животных	Концентрация метаболитов NO (нитратов и нитритов), мкмоль/л
Интактная (n=6)	$35,5 \pm 3,43$
Опытная 0 (астрагал) (n=6)	$54,8 \pm 1,76$
Контрольная (стресс) (n=6)	$52,1 \pm 1,54^*$
Опытная 1 (стресс+астрагал) (n=6)	$29,3 \pm 1,62^{**}$

Таблица 3

Влияние ЭСАП на базальный уровень Hsp70 в тимусе и индуцированный тепловым шоком синтез Hsp70 в лейкоцитах на модели острого эмоционального стресса; ОДЕ, ($M \pm SD$)

Группа животных	Содержание Hsp70	
	в тимусе	в лейкоцитах после теплового шока
Интактная	$5,5 \pm 1,85$	$0,6 \pm 0,04$
Опытная 0 (астрагал)	$8,1 \pm 1,26$	$0,8 \pm 0,11$
Контрольная (стресс)	$4,8 \pm 0,68$	$2,9 \pm 0,32^*$
Опытная 1 (стресс+астрагал)	$13,0 \pm 2,04^{**}$	$1,0 \pm 0,13^{**}$

евого средства стрессированным животным (табл.3).

Уровень Hsp70 в лейкоцитах, индуцированных тепловым шоком, у интактных животных, получавших астрагал, повысился на 33%, в то же время в лейкоцитах животных, подвергшихся эмоциональному стрессу, на фоне введения астрагала уровень Hsp70 снизился на 66 % по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что острый эмоциональный стресс вызвал характерное для стресс-реакции повреждение слизистой оболочки желудка, гипертрофию надпочечников и инволюцию тимуса, что сопровождалось увеличением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови и снижением базального уровня Hsp70 в тимусе крыс. Курсовое профилактическое введение астрагала перепончатого препятствует развитию признаков «стрессовой триады», превосходя эффект экстракта элеутерококка. Повышение резистентности к эмоциональному стрессу на фоне курсового введения астрагала перепончатого сопровождается выраженной активацией у животных опытной группы экспрессии Hsp-70 в тимусе и лейкоцитах, индуцированных тепловым шоком. Как известно, в клетке существует сложно построенная система протеостаза, система взаимосвязанных белков-шаперонов, часть из которых связывает неправильно свернутые или частично денатурированные белки, а другая часть обеспечивает их АТР-зависимое сворачивание или управляемый протеолиз. Под действием стресса происходит перегрузка системы протеостаза неправильно свернутыми белками, что приводит к гибели клеток и повреждению органов [8]. Нами обнаружено, что курсовое введение экстракта астрагала перепончатого стрессированным животным достоверно повышает уровень Hsp70 в тимусе и предотвращает развитие повреждения внутренних органов. Мы предполагаем, что активация экспрессии Hsp70 в клетках является одним из ключевых механизмов стресс-протективного действия астрагала перепончатого. По данным литературы, адаптогены *Rhodiola*, *Schisandra*, *Eleutherococcus* и их комбинация в качестве ADAPT-232 (с его активным компонентом салидрозидом) стимулируют экспрессию HSF-1 и Hsp70 в изолированной нейроглии и также способствуют усилению экспрессии Hsp70 *in vivo* [10]. Курсовое введение лимонника китайского предотвращает

апоптоз гепатоцитов, вызванный введением TNF- α сенсibilизированным D-галактозамином мышам, что сопровождается увеличением экспрессии Hsp-70 в печени. Шизандрин В, выделенный из *Schisandra chinensis*, обладает нейропротективной, кардиопротективной активностью, обусловленной активацией синтеза Hsp-70 на моделях ишемии-реперфузии миокарда, интенсивной физической нагрузки, эмоционального стресса [11]. Хотя раннее выделение оксида азота за счет активности эндотелиальной синтазы оксида азота важно для поддержания вазодилатации, нами получены данные, подтверждающие повреждающую роль высоких концентраций NO, увеличение продукции которого у подвергнутых острому стрессу животных, по-видимому, вызывает окислительное повреждение клеточных мембран образовавшимся в процессе взаимодействия со свободными радикалами пероксинитритом. Курсовое введение экстракта астрагала перепончатого ограничивает чрезмерную стресс-реакцию и повреждающие эффекты NO у стрессированных животных. Можно предположить, что данный механизм обусловлен присутствием в его составе флавоноидов - каликозина, каликозин-7-О-глюкозида, обладающих, как известно, выраженным антиоксидантным действием. Антиоксидантная активность изофлавоноидов включает предотвращение снижения активности антиоксидантных ферментов, хелатирование ионов железа и меди, участвующих в производстве свободных радикалов, поглощение АФК. Кроме того, антиоксидантную активность проявляют полисахариды астрагала перепончатого, как *in vitro*, так и *in vivo*: повышают активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, уровень восстановленного глутатиона, ингибируют образование МДА. Показано, что полисахариды астрагала перепончатого защищают митохондрии от окислительного повреждения и повышают активность антиоксидантов в митохондриях печени и мозга мыши [9,12]. Таким образом, активация экспрессии Hsp-70 и предупреждение стресс-индуцированной генерации NO в тканях является сочетанным молекулярно-клеточным механизмом реализации стресс-протективного действия астрагала перепончатого, обусловленным присутствием в его составе флавоноидов: изофлавонов - каликозина, каликозин-7-О-глюкозида.

Выводы:

1. Острый эмоциональный

стресс вызвал характерное для стресс-реакции эрозивное повреждение слизистой оболочки желудка, гипертрофию надпочечников и инволюцию тимуса в контрольной группе, что сопровождалось увеличением концентрации нитратов/нитритов в плазме крови на 47 %, снижением базального уровня Hsp70 в тимусе на 15% ($p \leq 0,05$).

2. Курсовое профилактическое введение суммы изофлавонов (28-49 мг%) и тритерпенов (52-98 мг%) астрагала перепончатого в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг на фоне острого эмоционального стресса оказывает выраженное стресс-протективное действие, препятствуя развитию признаков «триады Селье»: инволюции тимуса (на 34%), эрозивным повреждениям слизистой желудка (в 2,8 раза), гипертрофии надпочечников (на 20%) ($p \leq 0,05$).

3. Повышение резистентности к эмоциональному стрессу на фоне курсового введения испытуемого средства сопровождается активацией экспрессии Hsp-70 в 2,6 раза ($p \leq 0,05$), что выявляется в условиях *in vivo*, но не *in vitro*.

4. Концентрация метаболитов NO в плазме крови опытной группы на фоне введения суммы изофлавонов (28-49 мг%) и тритерпенов (52-98 мг%) астрагала перепончатого снижалась на 44 %. Введение испытуемого средства интактной группе сопровождалось выраженной активацией системы NO (на 54%) ($P \leq 0,05$).

Литература

1. Гужова И.В. Механизмы работы шаперона Hsp70 в нормальных клетках и при клеточной патологии: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук / Гужова Ирина Владимировна. - СПб., 2004. - 45 с.
2. Guzova I.V. Mechanisms of the Hsp70 chaperone in normal cells and in cellular pathology: author. dis. ... Dr. biol. sciences / Guzova Irina Vladimirovna. - SPb., 2004. - 45 p.
3. Дено оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе / Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, Р.Т. Маллет [и др.] // Патогенез. - 2012. - №10 (2). - С.19-27.
4. Depot of nitric oxide (NO) and its adaptive role in the cardiovascular system / E.B. Manukhina, G.F. Downey, R.T. Mallet [et al.] // Pathogenesis. - 2012. - №10 (2). - P.19-27.
5. Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2000. - № 10. - С. 1283 - 1292.
6. Malyshev I.Yu. Stress-limiting nitric oxide system / I.Yu. Malyshev, E.B. Manukhina // Sechenov Russian physiological journal. - 2000. - №10. - P. 1283 - 1292.
7. Редуктор нитратов: патент 2161303 Российская Федерация МПК G01N31/22, G01N27/00, G01N21/00, B01F3/00 / заявитель

и патентообладатель : Круглов С.В., Амелин В.Г., Ларионов Н.П.; подано 27.02.2000. – Опубл. 27.12.2000. – Бюл. № 2000. – 36 с.

Reducer of nitrates: patent 2161303 Russian Federation MPK G01N31 / 22, G01N27 / 00, G01N21 / 00, B01F3 / 00 / applicant and patentee: S.V. Kruglov, V.G. Amelin, N.P. Larionov; filed 27.02.2000. – Publ. 12/27/2000. – Bul. №2000. – 36 p.

5. Способ получения средства, обладающего адаптогенным действием: патент 2582952 Российская Федерация / Д.Н. Оленников, Г.В. Чехирова, Л.М. Танхаева [и др.]; заявитель и патентообладатель ИО и ЭБ СО РАН. – Опубл. 27.04.2016. – Бюл. № 12.

A method of obtaining an agent with an adaptogenic effect: patent 2582952 Russian Federation / D.N. Olennikov, G.V. Chehrova, L.M. Tankhaeva [et al.]; applicant and patentee of IO and EB SB RAS. – Publ. 04/27/2016. – Bul. №12.

6. Чичёва М.М. Белок теплового шока HSP70 модулирует нейродегенеративный процесс в трансгенной модели протеинопатии / М.М. Чичева // Russian Scientist. – 2018. – №2 (1). – С.3-12.

Chicheva M.M. Heat shock protein HSP70 modulates the neurodegenerative process in the transgenic model of proteinopathy / M.M. Chicheva // Russian Scientist. – 2018. – №2 (1). – P.3-12.

7. Asea A. Evaluation of molecular chaperones Hsp 72 and neuropeptide Y as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts / A. Asea, P. Kaur, A. Panossian, K.G. Wikman // Phytomed. – 2013. – Vol. 20. – P. 1323-1329.

8. Leak R.K. Heat shock proteins in neurodegenerative disorders and aging / R.K. Leak // J. Cell. Commun. Signal. – 2014. – № 8(4). – P. 293-310.

9. Liu P. Anti-Aging Implications of Astragalus Membranaceus (Huangqi): A Well-Known

Chinese Tonic/ P. Liu, H. Zhao, Y. Luo //Aging Dis. – 2017. – №8. – P. 868–886. doi: 10.14336/AD.2017.0816.

10. Panossian A. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity / A. Panossian, G. Wikman // Pharmaceuticals – 2010. – № 3. – P. 188-224.

11. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals / A. Panossian //Annals of the New York Academy of Sciences. –2017. – № 1401 (1). – P. 49-64.

12. Systematic Review of Phytochemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics on Astragali Radix: Implications for Astragali Radix as a Personalized Medicine / G.Zhenzhen, L.Yanmei, K. Muyan [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20(6). – P. 1463. doi: 10.3390/ijms 20061463

А.В. Герасимов, Д.К. Гармаева, С.А. Фёдорова,
В.П. Костюченко, А.В. Потапов, Е.Ю. Варакута,
А.А. Денисов, С.В. Логвинов

ИНФРАДИАННЫЙ РИТМ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ И КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.04

УДК 611.814.53:612.4.09

С целью верификации предположения о лунафазной секреторной активности и кальцификации шишковидной железы методами электронной микроскопии исследована динамика отложения мозгового песка и изменения митохондрий в пинеалоцитах у крыс. Сделан вывод о преимущественно мелкодисперсном характере распределения кальцификатов в пинеалоцитах и соединительнотканной строме органа, увеличении их содержания в последнюю четверть синодического месяца после лунафазного сдвига функционального состояния шишковидной железы в сторону более низкой секреторной активности.

Ключевые слова: шишковидная железа, крысы, ультраструктура, кальцификация, инфрадианный ритм.

In order to verify the assumption of lunaphase secretory activity and pineal gland calcification, the dynamics of brain sand deposition and changes of mitochondria in pinealocytes in rats were studied using electron microscopy. It is concluded that the distribution of calcifications in pinealocytes and connective tissue stroma of the organ is mainly fine-dispersed, and their content increases in the last quarter of the synodic month after the lunaphase shift in the functional state of the pineal gland towards lower secretory activity.

Keywords: pineal gland, rats, ultrastructure, calcification, infradian rhythm.

Введение. У животных в суровых условиях выживания на Крайнем Севере шишковидная железа отличается крупными размерами [8]. Благодаря секреции пинеального гормона мелатонина, у них поддерживается

нормальное функционирование генов суточных часов в пейсмекерных нейронах супрахиазматических ядер гипоталамуса [9]. Проявляет активность гипоталамо-спинально-ганглионарно-пинеальное звено мелатониновой «петли». Организм адаптируется к длительному отсутствию ретино-гипоталамической фотостимуляции, воздействию низкой температуры, других неблагоприятных факторов окружающей среды. Однако секреция мелатонина способствует кальцификации шишковидной железы, что осложняет её функционирование [7]. Отсутствие фотостимуляции при двусторонней энуклеации в эксперименте на песчанках сопровождалось не только усилением выработки мелатонина, но и более выраженной кальцификацией шишковидной железы, тогда как после ганглиозектомии верхних шейных авто-

номных узлов кальцификация вообще не проявлялась [10]. При длительном освещении крыс (45, 90 сут) наблюдались морфологические признаки гипофункции шишковидной железы с уменьшением удельного объёма митохондрий в цитоплазме пинеалоцитов [4]. Митохондрии являются исключительным местом синтеза суточного хронобиотика мелатонина. В пинеалоцитах при активизации деятельности железы мелатонин стимулирует слияние митохондрий и подавляет деление (митофагию) [3]. Кроме суточных биоритмов в шишковидной железе проявляются морфологические признаки лунафазной активности [1, 5, 6]. Изменения митохондрий в пинеалоцитах в различные фазы синодического месяца (29,5 сут), инфрадианный ритм кальцификации шишковидной железы остаются неизученными.

ФГБОУ ВО «Сибирский ГМУ» МЗ России (г. Томск): **ГЕРАСИМОВ Александр Владимирович** – д.м.н., доцент, проф. кафедры, a_gerasimov@sibmail.com, **КОСТЮЧЕНКО Витта Петровна** – к.м.н., ст. препод., **ПОТАПОВ Алексей Валерьевич** – д.м.н., проф., **ВАРАКУТА Елена Юрьевна** – д.м.н., зав. кафедрой, **ДЕНИСОВ Андрей Александрович** – д.м.н., доцент, проф. кафедры, **ЛОГВИНОВ Сергей Валентинович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой; СВФУ им. М.К. Аммосова: **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, **ФЁДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с.; зав. НИЛ молекулярной биологии Института естественных наук, с.н.с. ЯНЦ КМП