



В.Н. Анисимов  
И.А. Виноградова

## СТАРЕНИЕ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И МЕЛАТОНИН

**Melaxen<sup>®</sup>**  
Melatonin 3mg

уникальное  
лекарственное средство  
для коррекции  
нарушений сна  
и биологических ритмов,  
обладающее  
комплексным  
положительным влиянием  
на организм человека



## Об авторах:



**Анисимов Владимир Николаевич** – руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, профессор, доктор медицинских наук, президент Геронтологического общества Российской академии наук РФ, член Совета Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (МАГГ), эксперт ООН по геронтологии, главный редактор журнала «Успехи геронтологии», автор более 500 научных работ, в том числе 19 монографий, 6 изобретений и патентов.

геронтологии», автор более 500 научных работ, в том числе 19 монографий, 6 изобретений и патентов.

Основные научные интересы связаны с изучением взаимоотношений процессов старения и возникновения злокачественных новообразований, с экспериментальной разработкой новых подходов к профилактике рака и преждевременного старения.



**Виноградова Ирина Анатольевна** – заведующая кафедрой фармакологии медицинского факультета Петрозаводского Государственного университета, кандидат медицинских наук, доцент, автор более 80 научных работ. Основные научные интересы связаны с изучением роли светового режима в развитии старения и возрастной патологии, разработкой фармакологических средств их профилактики.

**В.Н. Анисимов  
И.А. Виноградова**

**СТАРЕНИЕ ЖЕНСКОЙ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ  
И МЕЛАТОНИН**

**Анисимов В.Н., Виноградова И.А.**

Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. –  
СПб.: Издательство «Система», 2008. - 44 с.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Глава 1. Репродуктивная функция человека и млекопитающих и ее регуляция</b> .....	4
1.1. Регуляция овуляторного цикла у человека и млекопитающих .....	4
1.2. Гипоталамический механизм возрастного выключения овуляторной функции .....	4
1.3. Последствия возрастного выключения репродуктивной функции .....	8
<b>Глава 2. Роль мелатонина в механизмах старения и развития возрастной патологии</b> .....	9
2.1. Эпифиз и его функция .....	9
2.2. Мелатонин: физиологическая роль в организме.....	12
2.3. Мелатонин и репродуктивная система .....	16
2.4. Возрастные изменения уровня мелатонина и репродуктивная система .....	18
2.5. Мелатонин в регуляции сна и биологических ритмов .....	21
2.6. Мелатонин и психо-эмоциональное состояние .....	22
2.7. Мелатонин и память .....	23
2.8. Мелатонин и жирно-углеводный обмен .....	24
<b>Глава 3. Световой режим, репродуктивная функция, старение и рак</b> .....	26
3.1. Световой режим и репродуктивная функция .....	26
3.2. Световой режим и рак .....	27
<b>Глава 4. Мелатонин как геропротектор и антиканцероген</b> .....	29
4.1. Геропротекторный эффект мелатонина .....	29
4.2. Антиканцерогенный эффект мелатонина .....	31
<b>Глава 5. Возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса</b> .....	34
<b>Заключение</b> .....	38
<b>Рекомендуемая литература</b> .....	40

# РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА И МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

## 1.1. Регуляция овуляторного цикла

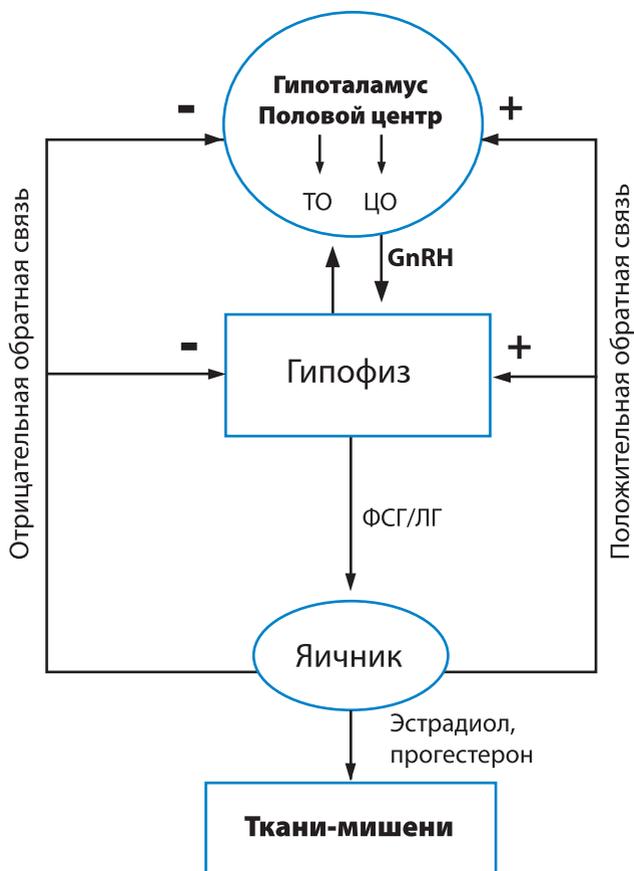
**Овуляторный цикл определяется периодическими изменениями активности гипоталамических половых центров, регулирующих соотношение гормонов гипофиза и яичников.**

У молодых женщин после наступления менструации концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови начинает постепенно возрастать, что обеспечивает рост и созревание фолликулов в яичниках. Синтез в яичниках эстрогенов контролируется совместным влиянием ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Овуляция происходит в результате так называемого овуляторного выброса ЛГ и ФСГ, который наступает в середине межменструального периода и индуцируется предовуляционным пиком секреции эстрадиола, действующего на циклический половой центр гипоталамуса. Последний через катехоламиновый механизм стимулирует тонический половой центр, который продуцирует гонадотропин-рилизинг-гормон, контролирующей секрецию гонадотропинов. После овуляции уровень гонадотропинов в крови снижается, существенно снижается и концентрация в крови эстрадиола. Затем происходит нарастание уровня прогестерона, а также эстрогенов, секреция которых осуществляется главным образом желтым телом. Под влиянием повышенной секреции прогестерона и эстрогенов к моменту расцвета желтого тела происходит значительное подавление секреции ЛГ, что вызывает совместно с простагландинами регрессию и гибель желтого тела и снижение уровня в крови эстрадиола и прогестерона. Параллельно циклическим гормональным изменениям в эндометрии происходят вначале пролиферативные изменения, обусловленные действием эстрогенов, сменяющиеся секреторными, связанными с действием прогестерона. Лизис желтого тела приводит к резкому снижению обоих этих гормонов, что ведет к отторжению поверхностных слоев слизистой эндометрия, то есть, наступлению менструации. Уже в этот период отмечается кратковременный подъем уровня ФСГ в крови, обусловленный снижением интенсивности эстрогенового сигнала по механизму отрицательной обратной связи, приводящей к росту новой группы фолликулов и повторению цикла.

## 1.2. Гипоталамический механизм возрастного выключения овуляторной функции

Возрастные изменения в репродуктивной системе в основном оп-

ределяются изменениями, первично происходящими в центральной нервной системе (прежде всего, в гипоталамусе) и тесно связанными с ними, изменениями в гипофизе и гонадах. Наступление менопаузы – фиксированное во времени событие, свидетельствующее о прекращении функции яичников. Пожилые люди в норме реагируют на недостаточность функции гонад увеличением синтеза гонадотропинов. Это имеет место у людей обоего пола. С возрастом наблюдаются изменения функции всех звеньев репродуктивного гомеостата (рис.1).



**Рис.1.** Схема репродуктивной системы млекопитающих

По мере увеличения возраста у женщины между 25 и 45 годами происходит почти пятикратное увеличение экскреции гонадотропинов, причем в этот период еще не наблюдается возрастного снижения уровня эстрогенов в крови. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения продукции гонадотропинов не являются результатом «кастрационного» эффекта, то есть, не связаны с первичной овариальной

гомеостатической недостаточностью, а напротив, характеризуют центральный тип гомеостатической недостаточности, при котором одновременно происходит увеличение активности как центрального (гипоталамо-гипофизарного), так и периферического (овариального) звеньев репродуктивного гомеостата.

У женщин прекращение овариальной функции характеризуется переходом от регулярного менструального цикла к менопаузе, которой предшествует период нерегулярных циклов. Полагают, что начальные изменения происходят в гипоталамо-гипофизарной системе, контролирующей деятельность яичников. Возрастное снижение репродуктивной функции связывается с постепенным повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к гомеостатической регуляции эстрогенами по типу обратной связи. Это приводит к возрастному увеличению продукции гипофизарных гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), которое, в свою очередь, обуславливает гиперстимуляцию яичников. При этом в яичниках развивается гиперплазия тека-ткани, которая обеспечивает повышенную продукцию эстрогенов. Однако, несмотря на компенсаторное увеличение продукции овариальных гормонов, в определенном возрасте (около 45-50 лет у женщин и в 14-16 мес. у самок крыс) уровень эстрогенов оказывается недостаточным, чтобы вызвать овуляцию из-за снижения чувствительности к ним гипоталамуса. В основе этого лежит возрастное снижение уровня биогенных аминов и/или рецепторов к пептидным и стероидным гормонам. Кроме того, важную роль в снижении репродуктивной функции играет прогрессивная утрата ооцитов, поскольку сокращение числа зрелых ооцитов может вызвать десинхронизацию взаимодействия между гипофизарно-овариальными гормонами.

Доказательством первичности центрального (гипоталамического) механизма возрастного выключения репродуктивной функции могут служить данные, полученные у самок крыс с помощью реципрокной пересадки яичников кастрированным в разном возрасте животным. При пересадке яичников от молодых самок старым животным, имевшим перед операцией персистирующий эструс, у них сохраняется состояние постоянного эструса. То есть, трансплантированные «молодые» яичники теряют способность к овуляции. Напротив, у молодых крыс пересаженные от старых самок яичники обеспечивают циклический характер овуляторного цикла. При электролитическом разрушении преоптической области гипоталамуса у молодых самок крыс развивался синдром персистирующего эструса, как это имеет место у старых животных, а электрохимическая стимуляция этой области у старых крыс с нарушенным эстральным циклом восстанавливала овуляторный выброс ЛГ.

В наших опытах было установлено, что у самок крыс с возрастом происходит постепенное увеличение дозы экзогенных эстрогенов, не-

обходимых для подавления компенсаторной гипертрофии яичников, вызванной гемикастрацией, что свидетельствует о возрастном повышении порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению эстрогенами. Этот эффект проявлялся как при подкожном введении эстрогенов, так и при введении их в 3-й желудочек головного мозга. Эти наблюдения соответствуют данным о возрастном снижении электрофизиологической чувствительности нейронов к действию эстрогенов.

П. Вайзе и соавт. (2005) подчеркивают сходство и первичность гипоталамических механизмов возрастного выключения овуляторной функции яичников у женщин и самок грызунов. Так, во-первых, первичным признаком, указывающим на начало процесса снижения репродуктивной функции, является повышение уровня ФСГ в крови женщин и крыс. У женщин это изменение наиболее выражено в перiovуляторную фазу менструального цикла, а у крыс среднего возраста повышенный уровень ФСГ выявляется в утро фазы эструса овуляторного цикла. Во-вторых, как у женщин, так и у крыс, наблюдается аналогичный характер возрастных изменений циклической продукции ЛГ. В третьих, с возрастом увеличивается вариабельность длительности менструального цикла у женщин и эстрального цикла у крысы. У женщин эти нарушения обычно наблюдают в возрасте 37-45 лет, перед началом перехода в перименопаузальный период. У крыс, по нашим наблюдениям, аналогичные изменения длительности эстрального цикла обычно развиваются в возрасте 14-16 мес. В четвертых, хотя постменопаузальный период у женщин характеризуется исключительно низким уровнем эстрадиола в крови, было показано, что его концентрация не уменьшается в течение пре- и перименопаузальных периодов, оставаясь нормальной или даже повышенной. Аналогичным образом, у крыс среднего возраста наблюдается повышенный уровень эстрадиола в фазе проэструса эстрального цикла. Наконец, как у перименопаузальных женщин, так и у крыс среднего возраста снижена способность эстрогенов индуцировать предовуляторный выброс ЛГ. Авторы полагают, что крыса может служить великолепной моделью при изучении механизмов, ответственных за возрастное выключение репродуктивной функции у женщин.

Измерения экспрессии гена *Fos* в нейронах передней преоптической области гипоталамуса в качестве маркеров продукции GnRH позволили обнаружить существенное снижение числа нейронов, продуцирующих этот рилизинг-гормон у крыс среднего возраста с еще сохраненной эстральной функцией.

Была показана важная роль нарушений в синхронизации и координации множественных нейрональных сигналов, определяющих ритм секреции GnRH, что, в конечном счете, приводит к глубоким изменени-

ям в способности крыс среднего возраста поддерживать регулярный эстральный цикл. Среди нейромедиаторов, которые вовлечены в механизмы возрастного выключения репродуктивной функции, следует упомянуть наряду с катехоламинами, ГАМК, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP), ацетилхолин, серотонин и другие.

У самок крыс уровень GnRH мРНК был выше в гипоталамусе циклирующих крыс среднего возраста (12-14 мес.) и старых (25-26 мес.) ациклических крыс по сравнению с молодыми (4-5 мес.) самками, однако уровень первичных транскриптов, как показатель генной транскрипции, был существенно ниже у старых по сравнению со взрослыми или молодыми крысами. Эти наблюдения, а также аналогичные данные, полученные у женщин, свидетельствуют о том, что возрастное увеличение GnRH мРНК развивается независимо от *de novo* генной транскрипции. Предовуляторный пик экспрессии GnRH мРНК был отчетливо выражен у молодых крыс, но отсутствовал у самок среднего возраста. Так же с возрастом была снижена и чувствительность GnRH мРНК-позитивных клеток к действию эстрогенов в гипоталамусе крыс среднего возраста по сравнению с молодыми.

Таким образом, можно полагать доказанным, что первичным механизмом, ответственным за возрастное выключение репродуктивной функции, является повышение порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому действию эстрогенов.

### **1.3. Последствия возрастного выключения репродуктивной функции**

Наиболее распространенными последствиями менопаузы являются дисбаланс вегетативной нервной системы, психологические изменения и физиологические изменения органов-мишеней из-за перестройки обмена веществ. Изменения в эстрогенозависимых органах относятся к наиболее характерным проявлениям менопаузы.

Кожа наружных половых органов и эпителий влагалища подвергаются атрофии. Содержание гликогена, как правило, снижается с последующим уменьшением числа лактобацилл, увеличением вагинальной pH и усилением роста патогенных микроорганизмов. В связи с уменьшением уровня эстрогенов атрофируются матка и маточные трубы. В яичниках в ответ на изменение гормонального статуса образуются фолликулярные кисты и атретические тела. Происходит гиперплазия текаткани, а затем фиброз этих тканей, который, кроме того, может поражать мочевого пузырь и уретру, приводя к увеличению случаев цистита, дизурии и неинфекционного уретрита. Истончение кожи также является результатом снижения уровня эстрогенов.

Менопауза оказывает выраженное влияние на состояние сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем. Снижение секреции

эстрогенов снимает защитные свойства этих гормонов в отношении коронарной болезни сердца, развития атеросклероза и сопутствующих изменений липидного обмена. Остеопороз, возникающий из-за увеличения интенсивности реабсорбции костной ткани в сравнении с процессами образования кости, - общая проблема женщин в период менопаузы. Можно выделить два типа остеопороза. Тип I связан с расходом эстрогенов и может начинаться в среднем возрасте. Биологические эффекты объясняются разобщением сложных связей между захватом кальция и его потерей, а также секрецией кальцитонина, гормона паращитовидной железы и 1,25-дигидрокси-витамина Д. Эстрогены препятствуют переходу кальция из костей в кровь и его экскрецию с мочой. Это индуцирует секрецию гормона паращитовидной железы, который стимулирует образование 1,25-дигидроксигомокальциферола, активного метаболита витамина Д. С увеличением возраста нарушается функция паращитовидной железы. Роль эстрогена в утрате костной ткани подтверждается эффективностью заместительной эстрогенотерапии, замедлением процесса остеопороза у женщин после наступления менопаузы. С возрастом может также развиваться тип II остеопороза (сенильный остеопороз), который, возможно, связан со слабой абсорбцией кальция в тонком кишечнике.

## Глава 2.

# РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

### 2.1. Эпифиз и его функция

Внимание мировой науки к эпифизу и его основному гормону мелатонину было привлечено сравнительно недавно, лишь во второй половине минувшего века. До того этот орган размером с горошину, расположенную в геометрическом центре головного мозга, оказался за пределами научных интересов, коль скоро морфологи-эволюционисты его сочли за рудиментарный третий глаз, к тому же почти утративший связи с остальным мозгом, а потому и не достойный внимания серьезных исследователей.

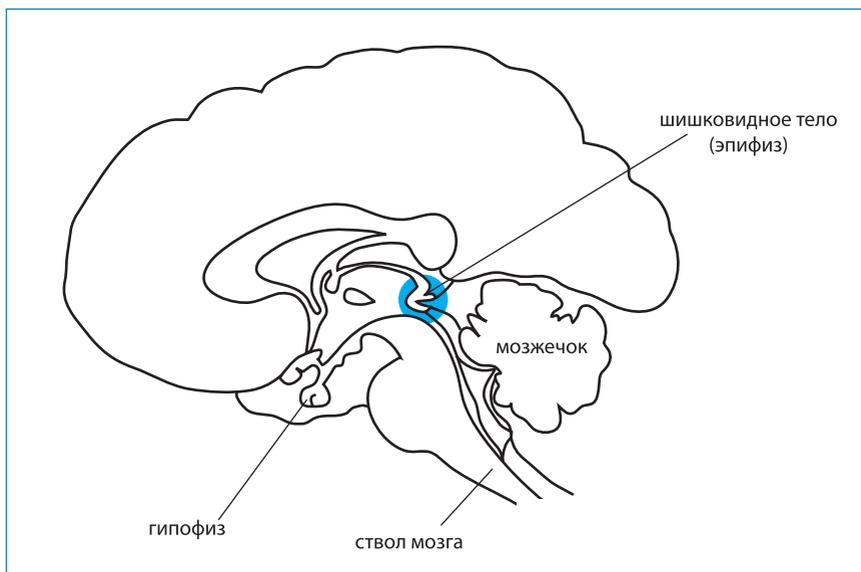
Шишковидное тело (эпифиз, пинеальная железа, верхний мозговой придаток) – это небольшое овальное железистое образование, которое относится к промежуточному мозгу и располагается в неглубокой борозде между верхними холмиками среднего мозга и над таламусом (рис. 2). Масса железы у взрослого человека около 0,2 г, длина 8-15 мм, ширина 6-10 мм, толщина 4-6 мм. Величина и вес меняются с возрастом. Снаружи шишковидное тело покрыто тонкой соединительнотканной капсулой, от которой отходят разветвляющиеся перегородки внутрь

железы, образующие ее строму и разделяющие ее паренхиму на дольки. Артерии шишковидной железы отходят от сосудистого сплетения III желудочка. Особенностью сосудов эпифиза является, отсутствие тесных контактов между эндотелиальными клетками, в силу чего гематоэнцефалический барьер в этом органе оказывается несостоятельным. Пинеальная железа тесно кооперирована со всеми диэнцефальными элементами, реализуя свои гуморальные связи не только через кровь, но также через цереброспинальную жидкость. Система желудочков мозга позволяет гуморальным сигналам эпифиза достигать ядер гипоталамуса, обеспечивая тем самым экспрессию эффектов пинеальной железы как органа тонкой эндокринной регуляции.

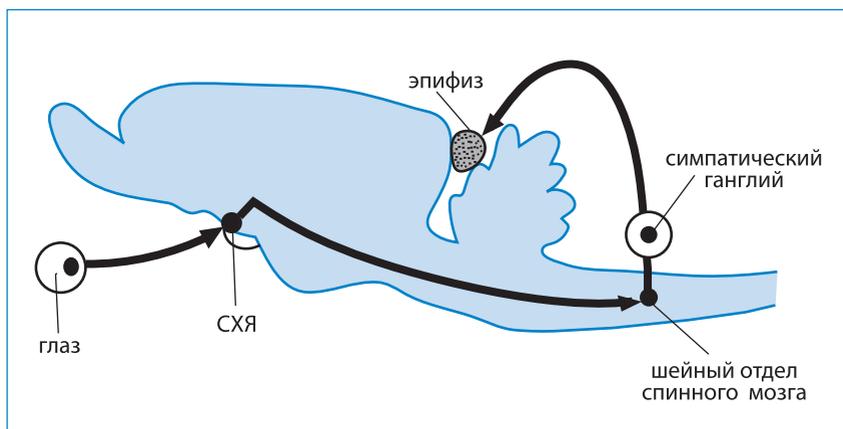
В паренхиме эпифиза различают клетки двух типов – секретообразующие пинеалоциты и поддерживающие глиальные, или интерстициальные клетки. Пинеалоциты располагаются в центральной части долек. Они несколько крупнее опорных нейроглиальных клеток. От тела пинеалоцита отходят длинные отростки, ветвящиеся наподобие дендритов, которые переплетаются с отростками глиальных клеток. Отростки пинеалоцитов направляются к фенестрированным капиллярам и контактируют с ними. Среди пинеалоцитов различают светлые и темные клетки. Глиальные клетки преобладают на периферии долек. Их отростки направляются к междольковому соединительнотканым перегородкам, образуя своего рода краевую кайму дольки. Эти клетки выполняют, в основном, опорную функцию. Величина и форма пинеальных клеток меняется с возрастом и отчасти связана с полом. Большинство нервов эпифиза представлено волокнами клеток верхних шейных симпатических ганглиев (рис.3).

У человека эпифиз достигает максимального развития к 5-6 годам жизни, после чего, несмотря на продолжающееся функционирование, начинается его возрастная инволюция. К 10–15 годам жизни в них является пигмент (липохром) и к периоду полового созревания размеры эпифиза обычно уменьшаются. Некоторое количество пинеалоцитов претерпевает атрофию, а строма разрастается, и в ней увеличивается отложение конкреций – фосфатных и карбонатных солей в виде слоистых шариков – мозговой песок (Arendt, 1995). Паренхима железы сохраняется до глубокой старости.

В эпифизе обнаружены пептидные гормоны и биогенные амины. **Мелатонин** – гормон фотопериодичности, – выделяется преимущественно ночью, т.к. его выделение угнетается импульсами, поступающими из сетчатки глаза. Мелатонин синтезируется пинеалоцитами из серотонина, он угнетает секрецию гонадолиберина гипоталамусом и гонадотропинов передней доли гипофиза. При нарушении функции эпифиза в детском возрасте наблюдается преждевременное половое созревание. Имеются данные о продукции эпифизом не только индо-



**Рис. 2.** Схема расположения эпифиза (продольный вертикальный срез головного мозга человека).



**Рис. 3.** Схема нервной регуляции эпифиза в мозге млекопитающего (продольный вертикальный срез головного мозга крысы).

лов, но и веществ полипептидной природы, причём, по мнению ряда исследователей, именно они и являются истинными гормонами шишковидной железы. Аденоглюмеротропин эпифиза стимулирует образование альдостерона в надпочечниках. Пинеалоциты продуцируют несколько десятков регуляторных пептидов. Из них наиболее важны аргинин-вазотоксин, тиролиберин, антигонадотропин, люлиберин и даже тиротропин. Так же из эпифиза было получено два пептидных соединения, одно из которых стимулировало, а другое ингибировало секрецию гонадотропинов культурой гипофизарных клеток. Образование олигопептидных гормонов совместно с нейромаминами (серотонин и мелатонин) свидетельствует о принадлежности пинеалоцитов эпифиза к APUD-системе (Пальцев, Кветной, 2006).

Основными функциями эпифиза в организме являются: регуляция циркадианных и сезонных ритмов организма; регуляция репродуктивной функции; антиоксидантная защита организма и противоопухолевая защита (Анисимов, 1998, 2008). Некоторые авторы полагают, что, осуществляя контроль над эндокринной, нервной и иммунной системой, пинеальная железа интегрирует системный ответ на неблагоприятные факторы, действуя на резистентность организма.

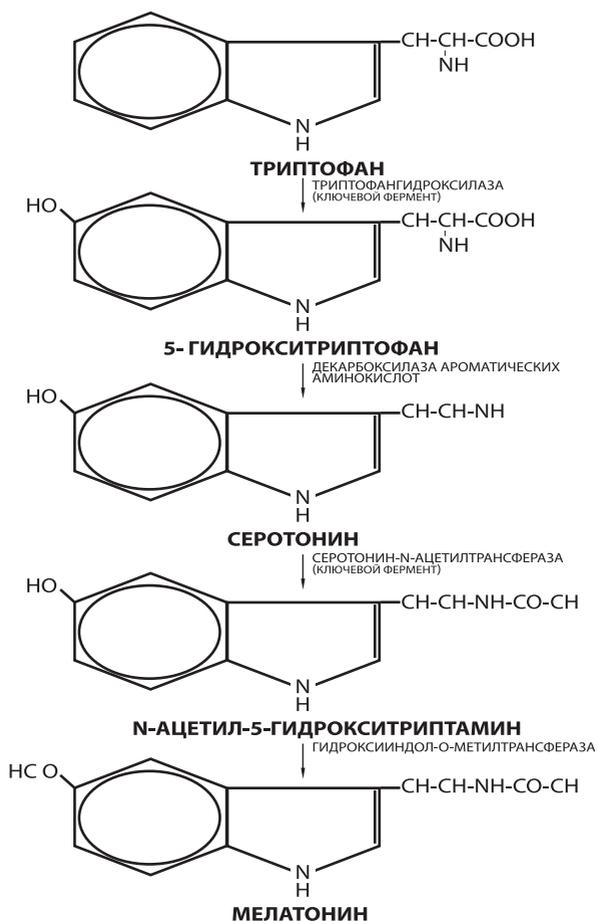
## **2.2. Мелатонин: физиологическая роль в организме**

Установлено, что мелатонин образуется в клетках эпифиза и затем секретируется в кровь. Секреция мелатонина происходит преимущественно в темное время суток, ночью, а на свету, в утренние и дневные часы, выработка гормона резко подавляется. Информацию о внешней освещенности эпифиз получает по сложно устроенному нервному пути, узловую, переключающую роль в котором играют супрахиазматические (СХЯ) ядра гипоталамуса, являющиеся водителем циркадианного биологического ритма. Зрительная информация от сетчатки через ответвление зрительного нерва попадает в СХЯ, находящиеся в глубине полушарий над зрительным перекрестом. Затем эти сигналы нисходят через гипоталамус по проводящим путям вдоль ствола головного мозга в шейный отдел спинного мозга, откуда по симпатическим нервам через отверстия в черепе проникают обратно в головной мозг и, наконец, достигают эпифиза. Ночью, в темноте, когда большинство нейронов СХЯ бездействует, эти нервные окончания выделяют норадреналин, активирующий в пинеалоцитах синтез ферментов, образующих мелатонин. Эпифиз здорового взрослого человека, за ночь выделяет в кровь около 30 мкг мелатонина. Яркий свет мгновенно блокирует его синтез, в то время как в постоянной темноте суточный ритм выброса, поддерживаемый периодической активностью СХЯ, сохраняется. Поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови человека и животных наблюдается в ночные часы, а минимальный – в утренние

и дневные. Выброс мелатонина полностью контролируется СХЯ. В свою очередь, мелатонин, воздействуя на рецепторы СХЯ и смежных участков преоптической области, способен блокировать активность СХЯ.

Эпифиз с помощью мелатонина участвует в организации суточного периодизма и в регуляции циклических процессов, выступая посредником между пейсмекерным механизмом ядер и периферическими органами. Эпифиз вместе с СХЯ гипоталамуса входит в систему так называемых биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах «счета внутреннего времени» и старения (Арушанян, 2005; Анисимов, 2008).

Мелатонин синтезируется из триптофана, поступающего в организм с пищей. Попав с кровотоком в эпифиз, аминокислота превращается в серотонин с участием ферментов триптофангидроксилазы и 5-окситриптофандекарбоксилазы (рис. 4). Затем с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы и оксииндол-О-метилтрансферазы (ОИОМТ) образуется мелатонин, который выделяется в кровь и ликвор. Изменение уровня мелатонина в крови в течение суток («мелатониновая кривая») имеет сходные черты у всех людей. Концентрация гормона, минимальная днем (1-3 пг/мл), начинает возрастать за 2 часа до привычного времени сна. Ночью концентрация мелатонина в крови в 5-10 раз выше дневного уровня и достигает своего пика к 3 часам ночи, затем его количество снижается к 7 часам утра и до вечера остаётся очень низким. У человека на ночные часы приходится 70% суточной продукции мелатонина. Для каждого человека мелатониновая кривая стабильна и имеет отличия у разных людей. У слепых обнаружена ритмичная секреция гормона, но со свободно меняющимся периодом, на несколько часов отличающимся от суточного. Ритм секреции мелатонина имеет вид циркадианной мелатониновой волны, «свободно бегущей» в отсутствие смены циклов свет-темнота.



**Рис. 4.** Схема биосинтеза мелатонина

Уровень гормона в крови зависит от возраста, сна, пола (у женщин его уровень выше, чем у мужчин), температуры среды и воздействия электромагнитных полей. Темнота утром также может изменять мелатониновый ритм. «Навязанная» длина суток – увеличенная или уменьшенная – приводит к частичной десинхронизации суточного ритма секреции мелатонина с циклом сон-бодрствование. Сдвиг ритма секреции мелатонина происходит и при перелёте через часовые пояса. Существуют сезонные ритмы колебания уровня мелатонина. У людей, живущих в Арктике и Антарктике, поддерживается циркадианный ритм секреции с максимальными значениями зимой. Видимо, с ритмом мелатонина связаны сезонные изменения общей активности и эмоционального состояния человека. Этим можно объяснить повышение

половой активности животных весной, когда в результате увеличения продолжительности дня, секреция эпифиза подавляется.

Уровень мелатонина в крови у человека минимален в период с мая по июль, то есть, в период максимальной продолжительности светового дня и освещенности. В мае также максимального значения достигает амплитуда между минимальным (дневным) и максимальным (ночным) уровнями мелатонина в течение суток (Bartsch et al., 2001; Tarquini et al., 1997). Длительность ночного подъема уровня мелатонина больше в зимний период, чем летом, что является сигналом для снижения активности гипоталамического генератора секреции GnRH. Эти изменения приводят к снижению способности к зачатию в зимние месяцы.

Обнаружено, что в организме помимо эпифизарного присутствует и экстрапинеальный мелатонин, который образуется в различных отделах желудочно-кишечного тракта и других органах: печени, почках, надпочечниках, желчном пузыре, яичниках, эндометрии, плаценте, тимусе лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелии. Является ли этот путь синтеза гормона фотозависимым или нет – требует уточнения. Биологическое действие экстрапинеального мелатонина реализуется непосредственно там, где он синтезируется.

Одним из ведущих эффектов мелатонина является **антиоксидантный**. Мелатонин связывает свободные радикалы кислорода, одновременно запуская естественную систему антиоксидантной защиты, через активацию СОД и каталазы. В качестве антиоксиданта мелатонин действует повсеместно, проникая через все биологические барьеры. Присутствие мелатонина наблюдается во всех клеточных структурах, включая ядро, что свидетельствует об универсальности антиоксидантного действия мелатонина (Комаров и др., 2004). Мелатонин обладает протективными свойствами в отношении свободно-радикального повреждения ядерной ДНК и протеинов. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что мелатонин обладает значительно большей антиоксидантной активностью в плане прерывания процессов перекисного окисления липидов и инактивации активных свободных радикалов –ОН и ROO-, чем известные антиоксиданты (Reiter et al., 1995), существенным протективным эффектом в отношении свободно-радикального повреждения, возникающего при воздействии ионизирующей радиации. Эндогенный мелатонин способен предотвращать возникновение дегенерации хрусталика, возникающей вследствие повреждения белков свободными радикалами у новорожденных крысят, защищать клетки от оксидативного стресса, вызываемого липополисахаридами бактерий. Помимо антиоксидантной активности мелатонин способен стимулировать глутатионпероксидазу, участвующую в превращении глутатиона в окисленную форму, а также ингибировать нитрикок-

сидсинтезазу, осуществляющую процесс выработки NO<sup>-</sup> радикалов (Pablos et al., 1995). А его метаболит 6-гидроксимелатонин обладает значительно более выраженным антиоксидантным эффектом в отношении ПОЛ, чем сам мелатонин (Piereefiche et al., 1993).

Эпифизу принадлежит важное место в контроле **иммунной системы**. Maestroni с соавт. (1989) предположили, что функциональная взаимосвязь между пинеальной железой и иммунной системой осуществляется посредством мелатонин-иммуно-опиоидной сети, что подтверждается экспериментальными данными о наличии на клетках иммунной системы рецепторов к мелатонину и способность активированных CD4<sup>+</sup> и Т-лимфоцитов синтезировать и секретировать -эндорфин и метэнкефалин в ответ на действие эндогенного или экзогенного мелатонина. Кроме того, некоторые лимфокины типа -интерферона и интерлейкина 2, а также некоторые гормоны тимуса могут модулировать синтез мелатонина в эпифизе (Maestroni, 1993). В настоящее время установлено, что мелатонин способен оказывать двойственное влияние на функцию иммунной системы. На фоне ее предварительного угнетения наблюдается отчетливая стимуляция, повторное введение низких доз гормона животным ослабляет нарушение продукции антител, снижение массы тимуса и противовирусной резистентности. В условиях исходной гиперактивности иммунной системы мелатонин дозозависимо тормозит образование ряда цитокинов в ответ на введение фитогемагглютинаина, снижает функцию активированных макрофагов и Т-хелперов.

Таким образом, можно говорить о наличии у гормона иммуномодулирующей активности, что совпадает с представлениями об адаптивной роли эпифиза. В основе мелатониновой иммуномодуляции лежит прямое воздействие через специфические рецепторы на функцию клеток лимфоидных органов и клеточных элементов крови, а также опосредованное влияние через мобилизацию опиоидных механизмов и модификацию выработки кортикостероидов корой надпочечников.

### **2.3. Мелатонин и репродуктивная система**

В экспериментах на животных установлено, что эпифизарная регуляция репродуктивной функции осуществляется за счёт влияния шишковидной железы на гипоталамо-гипофизарную систему. У млекопитающих удаление эпифиза вызывает увеличение массы тела, у самцов – гипертрофию семенников и усиление сперматогенеза, а у самок – удлинение периода жизни желтых тел яичника и увеличение матки. При испытании действия на гонады вытяжек из экстрактов эпифиза удалось показать, что инъекции этих веществ в ряде случаев приводят к снижению веса гонад и тормозят половое развитие. Введение мелатонина в III желудочек мозга снижало уровни ЛТГ и ФСГ и повы-

шало содержание пролактина в крови, тогда как инфузия мелатонина в порталные сосуды гипофиза не сопровождалась изменением секреции гонадотропинов. Одним из мест приложения действия мелатонина в мозге является срединное возвышение гипоталамуса, где продуцируются либерины и статины, регулирующие активность передней доли гипофиза. Однако остается неясным, меняется ли продукция этих веществ под действием самого мелатонина или он модулирует активность моноаминергических нейронов и таким образом участвует в регуляции продукции рилизинг-факторов. Мелатонин способствует задержке спонтанного открытия влагалища, уменьшению объема яичников, снижению частоты фаз эстрального цикла, а так же определяет ритмичность гонадотропных эффектов, в том числе продолжительность менструального цикла у женщин.

В ряде исследований было показано, что мелатонин оказывает максимальное антигонадотропное действие у некоторых видов животных при введении его в конце световой фазы регулярного фоторежима свет-темнота. Указывается, что введение мелатонина животным, находившимся в условиях нормального освещения, предотвращало атрофию гонад, а при более продолжительном темновом периоде оказывало антигонадотропное действие. Аналогичные неоднозначные результаты были получены при изучении действия на синтез и секрецию половых гормонов. Инверсия влияния мелатонина на некоторые эндокринные функции в зависимости от режима освещения свидетельствует о том, что представление о мелатонине как об универсальном ингибиторе гонадотропной функции длительное время было достаточно упрощенным.

Было показано, что пинеалэктомия беременных самок крыс замедляет скорость постнатального развития репродуктивных органов у их потомства. В темноте у сирийских хомячков наблюдалась выраженная инволюция половых органов и снижение уровня ЛГ в крови. У эпифизэктомированных особей или в условиях перерезки нервов эпифиза темнота не оказывала такого действия. Полагают, что мелатонин препятствует выделению люлиберина или его действию на гипофиз. Аналогичные данные получены на крысах, у которых темнота задерживает половое созревание, а удаление эпифиза приводит к повышению уровней ЛГ и ФСГ в крови. Особенно отчетливо антигонадотропное влияние эпифиза наблюдается у животных с нарушенной функцией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы введением половых стероидов в раннем постнатальном периоде. Эпифизэктомия у таких крыс восстанавливает половое развитие. Антигонадотропные эффекты мелатонина усиливаются также в условиях аноσμии и голодания.

В исследованиях последних лет убедительно показано, что эпифиз играет ключевую роль в регулировании содержания половых гормо-

нов, эструса, полового созревания, синхронизации овуляции и стероидогенеза в гонадах. Со второй половины жизни, когда репродуктивная система выполнила свое эволюционное предназначение, порог чувствительности гипоталамуса к гуморальным обратным связям повышается, развивается толерантность рецепторных зон гипоталамуса и инволюционное снижение эпифизарной модуляции.

#### **2.4. Возрастные изменения уровня мелатонина и репродуктивная система**

Количество мелатонина изменяется в течение всей жизни человека. Изменения в образовании мелатонина в течение жизни совпадают со стадиями развития организма, связаны с ними и оказывают непосредственное влияние на физиологические процессы. Зародыши и новорожденные млекопитающих сами не образуют мелатонин, они пользуются материнским, поступающим через плаценту, а потом – с молоком матери. Секреция гормона начинается на третьем месяце развития ребенка, и его концентрация достигает максимума в первые годы жизни (не позднее 5 лет). До наступления половой зрелости синтез мелатонина остаётся на постоянном и высоком уровне, затем его количество резко снижается и продолжает уменьшаться ещё 5 лет. После этого изменений в образовании мелатонина не происходит до 40-45 лет, а затем его количество начинает неуклонно снижаться, что совпадает по времени с наступлением менопаузы, и этот процесс продолжается до конца жизни человека. По данным ряда исследователей, циркадные ритмы синтеза мелатонина хорошо прослеживаются в более молодой возрастной группе (18-54 года) и не обнаруживаются в группе практически здоровых людей в возрасте 55-92 лет (Karasek, 2004). Duffy et al. (2002) установили, что у людей в возрасте 53-65 лет ночной пик секреции мелатонина приходится на более ранние часы (3 часа 48 минут) по сравнению с более молодыми (в возрасте 20 – 30 лет – на 4 часа 47 минут). Причем, у людей, включенных в данное исследование, синтез мелатонина в ночное время не зависел от цикла сон – бодрствование и режима освещенности в ночное время. Данные аутопсий подтверждают снижение содержания мелатонина в эпифизе с возрастом (Pandi-Perumal et al., 2006).

#### **Основными причинами снижения синтеза и сдвига фазы выработки мелатонина с возрастом могут служить:**

- возрастная дегенерация клеток супрахиазматического ядра – основного циркадного водителя ритма человеческого организма;
- возрастная ретинопатия, помутнение хрусталика, катаракта, депигментация сетчатки ведут к снижению синтеза и сдвигу фаз выработки мелатонина;

- связанное с возрастом снижение восприимчивости рецепторов сетчатки к свету;
- возрастная (после 45 лет) кальцификация и дегенерация эпифиза со снижением абсолютного числа пинеалоцитов;
- возрастные изменения бета-адренорецепторов, модулирующих сигналы норадреналина, дающего импульс к синтезу мелатонина эпифизом.

Установлено, что здоровые пожилые люди с сохраненной мелатонинобразующей функцией эпифиза имеют более высокие функциональные возможности организма и ниже показатели биологического возраста (Коркушко и др., 2006). Отмечают, что у одной трети пожилых людей имеет место высокий уровень мелатонина в крови и высокая амплитуда его суточного ритма.

У женщин, достигших половой зрелости, вплоть до периода пременопаузы, утренние концентрации мелатонина значительно ниже в лютеальную фазу менструального цикла [Fernandez et al., 1990]. Поздняя стадия фазы желтого тела обычно наступает на 24 – 28-й день менструального цикла и сопровождается предменструальным напряжением. Именно в этот период у женщин наблюдаются нарушения сна, собственно связанные с менструальным циклом [Ito et al., 1995; Driver et al., 1996; Severino & Moline, 1995]. Установлено, что у 10% женщин фертильного возраста наступление менструального цикла сопровождается изменениями настроения, инсомнией, нарушением аппетита, снижением работоспособности [Steiner, 1992]. Выявлена зависимость между уровнем мелатонина и клиническими проявлениями течения менструального цикла: у женщин с предменструальным дисфорическим синдромом (ПДС) секреция мелатонина была ниже и наступала раньше, чем у женщин с физиологическим течением (Parry & Newton, 2001). У женщин с ПДС в фазу желтого тела, по сравнению с фолликулярной фазой, наблюдался сдвиг во времени синтеза мелатонина, а амплитуда и концентрация эпифизарного мелатонина была существенно ниже в сравнении с женщинами контрольной группы [Parry et al., 1997(a)].

Беременность и роды сопровождаются очень глубокими изменениями в эндокринном профиле организма женщины, в том числе и в функционировании эпифиза. При физиологически протекающей беременности отмечают повышение экскреции мелатонина с мочой, однако перед родами его уровень резко снижается. Указывают на снижение уровня мелатонина при угрозе преждевременного прерывания беременности.

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между снижением синтеза мелатонина и наступлением менопаузы. Повышение синтеза ФСГ является предиктором наступления менопаузы (Vakkuri et al., 1996). В период менопаузы концентрации

ФСГ и ЛГ увеличиваются, тогда как выработка прогестерона и эстрогена снижается. Okatani et al. (2000) наблюдали взаимосвязь между снижением продукции эндогенного эстрогена и повышением синтеза мелатонина у женщин в перименопаузальный период. Vakkuri et al. в пятилетнем наблюдении за женщинами в возрасте 35-75 лет обнаружили у максимальное снижение выработки мелатонина у женщин в возрасте 39-44 лет (с  $21,1 \pm 2,2$  до  $12,5 \pm 1,7$  пмол/л на 41%). В дальнейшем, у этих женщин до 50 летнего возраста уровень мелатонина оставался достаточно стабильным, после 50 лет было зарегистрировано его резкое снижение (до  $7,5$  пмол/л - на 35%). Исследователями сделан вывод о наличии взаимосвязи между снижением выработки мелатонина и наступлением менопаузы. Второе снижение уровня мелатонина, по их мнению, связано с инволютивными процессами в эпифизе (Waldhauser et al., 1988). Сходные данные получены и другими исследователями. Zhou et al. (2003), изучая экскрецию мелатонина со слюной, выявили снижение его уровня в группе женщин среднего возраста ( $43 \pm 0,4$  нг), у женщин более молодого возраста его уровень составил  $22 \pm 0,2$  нг. Снижение уровня мелатонина наблюдалось и в старших возрастных группах ( $66 \pm 1,4$  нг и  $83 \pm 1,2$  нг).

Снижение функциональной активности эпифиза с возрастом выявлено и животных: у крыс, хомячков и песчанок (Бондаренко, 1997). Показано, что ночной уровень N-ацетилтрансферазы в эпифизах самок крыс с возрастом уменьшается, что сопровождается угнетением циркадианного ритма мелатонина (Reiter, 1981). У самок крыс с 4-месячного возраста уровень мелатонина в ночные часы снижается, однако в возрасте 13 месяцев увеличивается, что связано со снижением продукции эстрадиола, затем снова наблюдается снижение продукции мелатонина (Okatani et al., 1999). У старых джунгарских хомячков, монгольских гербилов и самок обезьян *Macaca rhesus* отсутствовал ночной подъем уровня мелатонина в крови (Комаров и др., 2004; Гончарова и др., 2003). Имеются указания на возрастное снижение концентрации мелатонина цереброспинальной жидкости и в сетчатке глаза (Комаров и др., 2004).

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о возрастном снижении функциональной активности эпифиза, причем наиболее существенным нарушением является снижение амплитуды ночного подъема мелатонина. Снижение продукции мелатонина в эпифизе может быть обусловлено уменьшением количества адренорецепторов на мембранах пинеалocитов, снижением способности постганглионарных нервов к синтезу и высвобождению медиатора, уменьшением концентрации в эпифизе предшественников мелатонина или активности ферментов, возрастной деструкции нейронов СХЯ гипоталамуса глутаматом, передающим информацию о световом режиме от сетчатки глаз к нейронам этого ядра.

## 2.5. Мелатонин в регуляции сна и биологических ритмов

Одним из основных свойств мелатонина является регуляция сна. Сомнологические исследования позволяют говорить о существовании у мелатонина отчетливых гипногенных свойств и рекомендовать его в качестве снотворного средства. Назначение мелатонина в дозе до 3 мг перед сном обеспечивает мягкое снотворное действие у 80% пациентов. Мелатонин сохраняет естественную структуру сна и восстанавливает её, если она нарушена. По данным субъективных отчетов, он характеризуется мягким седативным эффектом, общим расслаблением, снижением реактивности на обычные окружающие стимулы, плавным ускоренным засыпанием, более редкими пробуждениями, ощущением свежести и бодрости после пробуждения (Комаров и др., 2004). Хорошая эффективность отмечена у больных молодого и пожилого возраста. Исследования Я.И. Левина и соавт., 2005, также показали высокую безопасность и хорошую переносимость мелатонина (препарат Мелаксен, «Unipharm, Inc.», США). Показана также зависимость силы снотворного эффекта от степени исходных нарушений: чем они грубее, тем отчетливее возникающий ответ. Согласно результатам полиграфической регистрации сна под влиянием мелатонина оптимизируются его структура, латентность и представленность стадий.

При необходимости человек легко преодолевает снотворное действие мелатонина. У традиционных снотворных препаратов гипногенная активность гораздо выше, однако это достоинство с избытком компенсируется физиологическим характером сна, вызываемого мелатонином. Исходя из корреляции между субъективно ощущаемым и объективно подтвержденным ежевечерним нарастанием сонливости и увеличением концентрации мелатонина в крови, можно предположить, что он создает некоторую «предрасположенность ко сну», тормозит механизмы бодрствования. Благодаря высокой насыщенности СХЯ и смежных участков преоптической области рецепторами к мелатонину, он оказывает мощные модулирующие воздействия на активность главного осциллятора в организме млекопитающих. Так, при утреннем приеме мелатонин вызывает задержку фазы суточного ритма человека, а при вечернем – наоборот, сдвиг фазы вперед не более чем на 30-60 мин/сут. С возрастом активность эпифиза снижается, количество мелатонина уменьшается, и сон становится более поверхностным и беспокойным. У людей с низкой наследственной концентрацией мелатонина или вследствие неправильного образа жизни довольно рано возникают проблемы со сном.

При этом следует отметить различное влияние экзогенного мелатонина на сон у разных людей. Скорее всего, этот факт можно объяснить тем, что эффекты мелатонина возникают вследствие изменения

гормонального баланса и отражают взаимодействие с некоторыми важнейшими регуляторными пептидами, такими как соматолиберин, соматостатин, вазоинтестинальный полипептид и кортикотропиноподобный пептид из промежуточной доли гипофиза.

Снотворные свойства мелатонина тесно связаны с его хронотропной активностью, с формированием основополагающего суточного биоритма. При быстром трансмеридианальном перемещении людей в широтном направлении и сдвигом на несколько часов привычного режима сон–бодрствование возникает десинхроноз с целым комплексом преходящих психических и соматических расстройств. Мелатонин снижает эти неприятные последствия, перестраивая все биологические ритмы организма в соответствии с местным временем. Ежедневно принимая мелатонин, можно сместить суточный цикл активности–покоя – такая потребность возникает при сменной или вахтенной работе. Использование мелатонина для коррекции биоритмов при сменной работе зависит от ее характера, освещенности и особенностей субъекта. Вопросы о необходимости приема гормона, его дозы и времени решаются в каждом случае индивидуально.

## **2.6. Мелатонин и психо-эмоциональное состояние**

Вполне вероятно, что с хронотропной активностью связаны и антидепрессивные свойства мелатонина. В основе некоторых вариантов заболевания может лежать фазовое рассогласование биоритмов, как и при широтном десинхронозе, которому также могут сопутствовать депрессивные проявления. Исследования показали снижение синтеза, нарушение нормального ритма секреции либо отсутствие ночного подъема уровня мелатонина у больных депрессией. Одно из звеньев патогенеза этого заболевания предполагает снижение в мозге уровня серотонина и норадреналина, которые вовлечены в синтез мелатонина: один как предшественник, другой как нейротрансмиттер. Прием гормона при депрессивных заболеваниях приводил к положительным результатам. Под влиянием мелатонина повышается содержание ГАМК, что может иметь значение в патогенезе депрессий. С другой стороны, многие антидепрессанты стимулируют продукцию мелатонина, воздействуя на уровень норадреналина и серотонина в мозге. Опиоидные пептиды имеют антидепрессантную активность и также контролируют функцию эпифиза на гипоталамическом уровне, повышая выработку этого гормона. Применение мелатонина у больных фибромиалгией показало снижение депрессивных и алгических проявлений (Левин, 2005). Удаление эпифиза обеспечивает продепрессивный эффект, потенцирует действие некоторых депрессогенов. Отсюда в качестве одной из причин психопатологии рассматривается функциональная недостаточность железы (Арушанян, 2005).

К числу важных свойств мелатонина надо отнести противотревожную, анксиолитическую активность. Назначение мелатонина в дневные часы способствует чувству успокоения, понижению тревожности. Как установлено на экспериментальной модели конфликтной ситуации, мелатонин ослабляет тревожное поведение, понижает страх перед болевым наказанием. Возникающее противотревожное действие по своей выраженности вполне сопоставимо с эффектом эталонного анксиолитика диазепама. Происхождение такого действия зависит от усиления тормозных процессов в лимбических структурах головного мозга за счет мобилизации мелатониновых рецепторов. Учитывая мягкую психотропную активность и безопасность вещества, отсутствие присущих бензодиазепиновым анксиолитикам нарушений, мелатонин может быть рекомендован для профилактики невротических расстройств, повышения эмоциональной стабильности в стрессорных ситуациях, для комбинированной терапии неврозов. Стабилизации эмоциональной сферы способствует хронотропная активность гормона, его синхронизирующее влияние на биоритмы мозговой деятельности (Арушанян, 2005). Другой причиной противотревожных и одновременно антистрессорных возможностей эпифизарного гормона, служат сопряженные отношения эпифиза с гипоталамо–гипофизарно–адренкортикальной системой. При стрессировании железа посредством мелатонина начинает демонстрировать сдерживающий контроль над секрецией кортикостероидов, отсутствующий в нормальных условиях (Арушанян и др., 1993).

## **2.7. Мелатонин и память**

Эпифизарный гормональный дефицит играет роль в генезе распространенной формы возрастной патологии – нарушении когнитивной деятельности мозга. Rong Yu Liu et al., 2006, показали снижение концентрации мелатонина в спинномозговой жидкости у пациентов с болезнью Альцгеймера (средний возраст  $76 \pm 1,4$  года).

В последние годы выявлена способность мелатонина оптимизировать когнитивную деятельность мозга и одновременно противодействовать патологическим процессам, обуславливающим ее нарушения. У гормона в исследованиях на животных и людях были показаны мнемоторные свойства, в том числе способность ослаблять расстройства памяти в форме амнезии. Антиамнезическое действие мелатонина отчетливо проявляется при необходимости защиты нейронов от ишемического повреждения. Помимо памяти, мелатонин улучшает и процессы восприятия. Изучение световоспринимающей функции сетчатки у пожилых людей свидетельствует, что двухнедельный прием мелатонина оказывается достаточным, чтобы оптимизировать свето– и цветоразличительную способность глаза.

Мелатонин способен предупреждать тяжелые нейродегенеративные процессы, что продемонстрировано в эксперименте и клинических условиях. Внутримозговое введение животным искусственного аналога –амилоидного пептида вызывало существенное ухудшение познавательной деятельности с нарушением пространственной ориентации, которое тормозилось параллельно с улучшением памяти и обучения при назначении мелатонина. У пациентов с болезнью Альцгеймера назначение мелатонина приводило к улучшению различных параметров сна и когнитивных функций. Улучшение мозговой деятельности мелатонином может определяться несколькими механизмами: антиоксидантным действием, ослаблением глутаматной нейротоксичности, активированием факторов роста нейронов и ограничением апоптоза нервных клеток (Арушанян, 2005).

## **2.8. Мелатонин и жиरो-углеводный обмен**

Результаты ряда исследований указывают на связь эпифиза и с эндокринной регуляцией жируглеводного обмена. По данным некоторых литературных источников, у женщин с нарушениями сна и ожирением выявляются более низкие уровни мелатонина, чем у здоровых женщин. Также пациентки с ожирением без гормональных нарушений демонстрируют статически более низкие уровни 6-мелатонинсульфата в суточной моче по сравнению со здоровыми (Blacher et al., 1999, 2000; Rohr et al., 2002).

Имеющиеся данные касаются, в основном, влияния пинеальной железы на систему глюкозного гомеостаза. У пинеалэктомированных животных отмечается гипергликемическая реакция, снижение толерантности к глюкозе, повышение уровня общих липидов и неэстерифицированных жирных кислот, увеличение уровня холестерина, перераспределений фракций свободного и связанного инсулина, снижение содержания инсулина в крови, усиление развития экспериментального диабета. В то же время применение мелатонина увеличивало уровень инсулина, уменьшало гликемию и нормализовало толерантность к углеводам. Введение мелатонина эпифизэктомированным животным уменьшало содержание иммунореактивного инсулина в плазме на фоне сахарной нагрузки, оказывало защитный эффект при развитии аутоиммунного диабета, препятствовало росту содержания холестерина и образованию атеросклеротических бляшек в стенке артерий. У гомозиготных мышей с мутацией гена *clock* обнаруживался метаболический синдром, проявляющийся ожирением, гиперлипидемией, гиперлептинемией, печеночным стеатозом, гипергликемией, и гиперинсулинемией. Угнетение функции эпифиза при пребывании в условиях постоянного освещения, вероятно, способствует развитию метаболического синдрома. У сменных рабочих чаще возникают сердечно-со-

судистые заболевания, нарушения метаболизма и толерантности к липидам, и чаще развивается диабет. Метаболический синдром, который представлен ожирением, высоким уровнем триглицеридов и общего холестерина, низкой концентрацией холестерина ЛПВП, гипертонией, сниженной фибринолитической активностью крови и толерантностью к глюкозе, обнаруживается в этой группе чаще, чем у рабочих дневных смен. Нами установлено, что у крыс, содержащихся в условиях естественного режима освещения северо-запада России или при постоянном освещении, развивается метаболический синдром, тогда как применение мелатонина в ночные часы предупреждает его развитие (Виноградова и др., 2008).

Применение мелатонина способствовало увеличению содержания иммунореактивного инсулина в плазме крови у крыс, инсулиноподобного ростового фактора в сыворотке крови у сирийских хомячков. Эпифизэктомия самок мышей NOD, характеризующихся высокой частотой развития инсулинзависимого диабета, ускоряла развитие диабета и укорачивала продолжительность жизни, а введение мелатонина замедляло развитие заболевания и увеличивало продолжительность жизни животных. Имеются указания на сезонность выявления сахарного диабета, то есть на его связь с меняющейся освещенностью и активностью мелатонинобразующей функцией эпифиза. Было так же показано, что введение толбутамида вызывало более высокий уровень высвобождения инсулина и максимальную степень снижения глюкозы в феврале, когда синтез мелатонина повышен, и минимальную – летом, то есть в период его снижения. Имеются сообщения о применении фототерапии для лечения синдрома непреодолимой тяги к углеводам в зимнее время. Показано, что циркадианные ритмы содержания С-пептида и глюкозы в крови больных сахарным диабетом имеют сезонный характер с максимальными значениями в осенне-зимнее время. У этих пациентов отмечается исчезновение циркадианного ритма мелатонина. Прием гормона приводит к положительным результатам. Наряду с непосредственным влиянием на инсулярный аппарат и некоторые стороны глюкозного гомеостаза эпифиз оказывает и опосредованное воздействие через изменение уровня и ритма секреции контринсулярных гормонов. Кроме того, определяется сопряженность ритмов содержания в плазме крови инсулина и мелатонина. Однако механизм реализации указанных эффектов остается неясным.

В исследовании продукции мелатонина у больных с гиперхолестеринемией указывается на обратную корреляционную зависимость между уровнем холестерина в крови и уровнем продукции мелатонина эпифизом. Применение мелатонина у людей способствовало уменьшению уровня общего холестерина и концентрации в крови атерогенных липопротеидов низкой плотности. Показана способность жировой

ткани изменять свою функциональную активность в течение суток, то есть контролироваться циркадианными ритмами и фазами «сон/бодрствование». При анализе имеющихся данных складывается впечатление, что влияние эндогенного мелатонина на жиρούглеводный обмен можно расценивать как стимулирующее.

## Глава 3.

# СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ, СТАРЕНИЕ И РАК

### 3.1. Световой режим и репродуктивная функция

Показано, что свет ночью укорачивает продолжительность менструального цикла у женщин с длинным циклом. Согласно данным американских исследователей, 60% медсестер с регулярным менструальным циклом и ночными сменами имели менструальный цикл короче 25 дней. Около 70% обследованных медицинских сестер жаловались на редкие или частые дисменореи.

В экспериментальных исследованиях продолжительное воздействие света индуцирует угнетение циркадианных ритмов температуры тела и локомоторной активности у крыс, а также нарушает эстральную функцию. Искусственное увеличение продолжительности светового периода приводит к увеличению продолжительности эстрального цикла и в некоторых случаях к его нарушению (Анисимов, Виноградова,, 2006). Если воздействие света увеличить до 24 часов в сутки, у большинства мышей и крыс развивается синдром персистирующего эструса. В физиологических условиях этот синдром развивается в более позднем возрасте и затем переходит в анэструс, который является физиологическим эквивалентом климакса у женщин. Взамен циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, эти гормоны секретируются ациклически, что приводит к гиперпластическим процессам в МЖ и матке.

Имеются данные о снижении уровня дофамина и норадреналина в гипоталамусе, увеличении уровня ФСГ и снижении уровня ЛГ в гипофизе у крыс, находящихся в режиме постоянного освещения. У крыс с персистирующим эструсом обнаруживается снижение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, гликозурия, накопление висцерального жира и другие проявления метаболического синдрома.

Установлено, что постоянное освещение приводит к увеличению порога чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию эстрогенов у самок крыс. Этот механизм является ключевым в старении репродуктивной системы, как у крыс, так и у женщин. Имеются данные о снижении концентрации эстрогеновых рецепторов в эпителии

молочной железы у крыс, содержащихся при постоянном освещении. Экспозиция к постоянному свету увеличивает перекисное окисление липидов и уменьшает общую антиоксидантную и супероксиддисмутазную активности, тогда как применение мелатонина вызывает снижение липидной пероксидазы, особенно в мозге. Эти данные согласуются со свободнорадикальной теорией старения. Плодовые мухи-мутанты с низкой способностью обезвреживать свободные радикалы и устранять повреждения ДНК характеризуются более выраженной разницей между продолжительностью жизни в темноте и на свету по сравнению с линией дикого типа.

Итак, влияние света ночью приводит к ановуляции и ускорению связанного с возрастом выключения репродуктивной функции у грызунов, и к дисменорее у женщин. При этом, важно отметить, что старые животные более чувствительны к изменениям фотопериода, по сравнению с молодыми. У женщин постменопаузального возраста свет ночью сильнее подавлял уровень мелатонина в крови по сравнению с молодыми.

### **3.2. Световой режим и рак**

В 1964 г. немецкий исследователь В. Йохль сообщил, что количество спонтанных опухолей молочной железы и смертей у СЗН-А мышей, подвергнутых постоянному освещению, значительно больше, чем у мышей, не подвергавшихся никакому воздействию. У СЗН-НеJ мышей, страдающих врожденной дегенерацией сетчатки глаза, увеличивался латентный период возникновения опухолей молочной железы и замедлялся их рост. Достоверно большее случаев фиброаденоматоза, аденокарцином молочной железы, кистозно-аденоматозной гиперплазии эндометрия, полипов матки и мастопатий было зарегистрировано у крыс-самок через 7 месяцев после начала воздействия LL (Лазарев и др., 1976). В гипофизе этих крыс уровень ФСГ был увеличен, а уровень пролактина был уменьшен по сравнению с аналогичными показателями, определяемыми у крыс в условиях чередующегося освещения. Воздействие постоянного освещения у трансгенных мышей-самок HER-2/неи не влияло в наших опытах на развитие аденокарцином грудной железы, размеры опухоли, развитие и размеры метастазирования, однако количество опухолей на одну мышь было значительно увеличено. Эффект постоянного освещения был пропорционален интенсивности освещения. В другом исследовании крысы-самки BDII/Нап в постоянном режиме освещения имели высокий процент развития спонтанных аденокарцином эндометрия и существенное сокращение продолжительности жизни животных. В наших опытах воздействие постоянного света на мышей-самок СВА уменьшило потребление корма, не влияло на вес животных, ускоряло возрастные нарушения эстральной функ-

ции, увеличивало спонтанный канцерогенез и уменьшало продолжительность жизни.

Содержание крыс в постоянной темноте замедляло возрастные изменения эстральной функции, увеличивало продолжительность жизни и снижало частоту развития спонтанных опухолей у крыс. Доктор А. Кураласов из Алма-Аты установил, что световая депривация уменьшает рост и развитие перевивных и индуцированных ДМБА опухолей молочной железы, увеличивает продолжительность жизни животных. В сыворотке крови у крыс, находившихся в условиях темноты, наблюдалось снижение уровня ФСГ,  $17\beta$ -эстрадиола и 11-оксикортикостероидов, а так же угнетение поглощения  $^{131}\text{I}$  щитовидной железой по сравнению с аналогичными показателями, полученными у крыс в режиме стандартного освещения LD (12 часов свет: 12 часов темнота). Так же световая депривация потенцировала антиканцерогенный эффект противоопухолевых препаратов. Имеются данные о тормозящем действии световой депривации на индуцированный канцерогенез у крыс. Пинеалэктомия блокировала все эффекты световой депривации или хирургического ослепления на рост гормональнозависимых опухолей репродуктивной системы. Если крысы были подвергнуты операции ослепления и аносмии во время инициирования канцерогенеза, ингибирующий эффект этого явления был намного более выражен. Ослепление мышей HER-2/neu сопровождалось уменьшением количества потребляемого корма, веса тела, отсрочкой наступления возрастных нарушений эстральной функции и увеличением средней и максимальной продолжительности жизни по сравнению с животными, находящимися в группе контроля. Воздействие световой депривации во время беременности и лактации значительно угнетало трансплацентарный канцерогенез и увеличивало продолжительность жизни у потомства крыс, получивших инъекции N-нитрозозэтилмочевины (НЭМ) (Benisashvili et al., 2000)

В настоящее время имеются убедительные эпидемиологические данные, подтверждающие экспериментальные исследования. Р. Хан проанализировал около 100000 отчетов, опубликованных в Национальном госпитальном обзоре США: риск рака молочной железы (РМЖ) был вдвое меньше у первично слепых женщин по сравнению со зрячими. В шведском когортном исследовании обнаружено, что риск возникновения раковых опухолей был ниже среди слепых людей, и риск развития РМЖ у слепых женщин так же был снижен. В Финляндии наблюдали уменьшенный риск РМЖ у женщин со сниженным зрением. В когортном исследовании норвежских женщин, имеющих нарушения зрения, риск возникновения РМЖ среди полностью слепых женщин составлял 0,64. Для тех женщин, которые ослепли до 65-летнего возраста, риск составлял 0,51. Служащие, работающие ежедневно по 6-7

часов в условиях полной темноты, имели уменьшенный риск рака груди и злокачественной меланомы по сравнению с другими служащими. Риск развития РМЖ был значительно ниже среди фотографов по сравнению с другими профессиями. Очевидно, что слепота уменьшает риск развития рака у людей. Итак, опыты с грызунами и наблюдения клиницистов убедительно свидетельствуют об ингибирующем действии световой депривации на канцерогенез.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эпифиз и система генерации и регуляции циркадианных ритмов в целом играют важную роль в механизмах гомеостаза и старения. Угнетение функции эпифиза, достигаемое эпифизэктомией или содержанием в условиях постоянного освещения (физиологическая эпифизэктомия) приводит к десинхронизации циркадианных ритмов многих физиологических функций организма, ускоренному старению ряда функциональных систем, развитию ряда ассоциированных с возрастом патологических процессов, включая злокачественные новообразования, и, в конечном счете, к уменьшению продолжительности жизни индивидуума. Световая депривация, стимулирующая функцию эпифиза, оказывает противоположный – геропротекторный эффект.

## Глава 4.

### МЕЛАТОНИН КАК ГЕРОПРОТЕКТОР И АНТИКАНЦЕРОГЕН

#### 4.1. Геропротекторный эффект мелатонина

В геронтологической практике уделяется большое внимание изучению мелатонина, как средства предупреждения процессов старения организма. Впервые способность мелатонина увеличивать продолжительность жизни мышей была установлена швейцарскими учеными В. Пьерпаоли и Дж. Маэстрини в 1987 г. При введении мышам разных линий вне зависимости от времени начала применения мелатонин увеличивал среднюю продолжительность жизни в 13 экспериментах из 21 и в 8 не оказал никакого эффекта. При разделении животных по полу оказалось, что мелатонин проявил геропротекторный эффект в 4 из 5 опытов на самцах и в 9 опытах из 16 на самках. В 9 из 15 опытов, в которых мелатонин начинали вводить в сравнительно молодом возрасте, результат был позитивным.

В опытах на самцах крыс применение мелатонина с 11-13 месяцев увеличивало среднюю продолжительность жизни. В то же время средняя продолжительность жизни увеличивалась при совместном одновременном приеме мелатонина и его антагониста М-(1.4-динитрофенил)-5-метокситриптамина. Парадоксальный результат применения

обусловлен тем, что в условиях хронической блокады рецепторов мелатонина развивается их гиперчувствительность. В других опытах кормящим потомство крысам, а затем самому потомству в течение всей жизни давали мелатонин. При циклическом назначении мелатонина число крыс, имеющих эстральный цикл ненормальной длительности, было достоверно меньшим, чем в группах, получавших мелатонин круглосуточно. Эти данные свидетельствуют о том, что введение мелатонина в ночное время замедляет старение репродуктивной системы.

В наших опытах на самках и самцах крыс, содержащихся при стандартном световом режиме (12 ч свет:12 ч темнота), введение мелатонина в ночные часы не сопровождалось существенными изменениями показателей популяционного старения. Однако мелатонин предотвращал укорочение продолжительности жизни крыс, которых содержали в условиях естественного светового режима северо-запада России или при постоянном освещении. При этом, устранялись явления метаболического синдрома и другие нарушения гомеостаза, замедлялось старение репродуктивной системы и предупреждалось развитие новообразований.

**Основную роль в геропротекторном действии мелатонина играют его свойства антиоксиданта, влияние на апоптоз и пролиферативную активность тканей, иммуномодулирующий эффект.**

Известно, что мелатонин вызывает индукцию супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Возможно, в геропротекторном действии мелатонина не последняя роль отводится его гормональным эффектам, включающим в себя снижение массы тела, потребления пищи, уровня жира в организме и уровня лептина и инсулина в крови.

Старение населения вызывает много социальных и экономических проблем, так как неизбежно приводит к росту числа возрастных заболеваний: сердечно – сосудистых (атеросклероза и связанных с ним болезней – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца), нервной системы (сосудистые заболевания мозга, нейродегенеративные заболевания – болезнь Альцгеймера и Паркинсона), онкологической патологии и т.п.

В связи с этим назрела острая необходимость создания терапевтического средства, улучшающего качество жизни и тормозящего процессы возникновения и развития заболеваний, связанных с возрастом. Таким препаратом может являться мелатонин (Grimley Evans, 2000).

**Причины, по которым мелатонин может рассматривается как средство, способное позитивно повлиять на процессы старения организма и связанную с возрастом патологию** (Reiter, 2000; Touitou, 2001; Karasek, 2002).

1. Мелатонин играет роль во многих жизненно важных процессах, его секреция постепенно уменьшается с возрастом в связи с возрастной инволюцией эпифиза.
2. Мелатонин выступает в качестве эндогенного вещества, отвечающего за наступление сна, и его пониженные концентрации могут приводить к ухудшению сна, что часто связано со старением.
3. Понижение концентрации мелатонина у пожилых людей может быть связано с нарушением многих циркадных ритмов, как следствие пониженной функции супрахиазматических ядер.
4. Мелатонин обладает повышающими иммунитет функциями, а сниженная иммунокомпетенция связана с ускоренным процессом старения.
5. Мелатонин является потенциальным поглотителем свободных радикалов. Предполагаемая связь между окислительным стрессом и старением как таковым, а также и возрастные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), предполагают участие мелатонина.

#### **4.2. Анतिकанцерогенный эффект мелатонина**

Известно, что старение сопровождается повышением риска развития онкологических заболеваний, а мелатонин обладает антиканцерогенными и противоопухолевыми свойствами. Поэтому снижение его уровня в организме увеличивает риск возникновения рака. Установлено, что применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие опухолей у животных. Угнетение функциональной активности эпифиза избыточным освещением и эпифизэктомия оказывают стимулирующее воздействие на развитие и рост перевиваемых, индуцированных канцерогенами и спонтанных новообразований молочной железы; стимуляция функции эпифиза (содержанием животных в темноте), введение экстрактов эпифиза или мелатонина обладают противоопухолевым эффектом.

Имеются данные о блокирующем эффекте мелатонина на развитие спонтанных аденокарцином молочной железы (АМЖ) у самок мышей СЗН/Жах. Онкостатический эффект мелатонина на молочную железу трансгенных мышей, несущих онкоген *N-ras* под контролем *MMTV-LTR*, проявлялся предотвращением развития атипических эпителиальных клеток, лимфом и АМЖ. У мышей-самок с встроенным онкогеном *MMTV/c-neu* мелатонин замедлял появление и рост АМЖ. Применение мелатонина в ночное время угнетало развитие АМЖ у мышей-самок, несущих онкоген *HER-2/neu* как при стандартном освещении, так и в условиях постоянного освещения. Было установлено, что мелатонин угнетает экспрессию *HER-2/neu* в ткани АМЖ. В наших опытах был выявлен ингибирующий эффект мелатонина на перевивной рак молоч-

ной железы RSM у самок мышей СЗНА. Мелатонин в дозе 2 мг/л существенно тормозил развитие опухолей у самок SHR, наиболее выраженный эффект проявился в отношении АМЖ частота которых снизилась в 4,3 раза.

Применение мелатонина у крыс, находящихся в течение 8 месяцев под постоянным освещением, сопровождалось нормализацией эстральной функции, предотвращением развития фолликулярных кист яичника, гиперпластических процессов в молочной железе и мастопатий. Профилактический эффект мелатонина был пропорционален его дозе. Применение мелатонина у BDII/Hap крыс блокировало развитие эндометриальных аденокарцином, данный препарат был менее эффективен при назначении крысам с возраста 50 дней, и был абсолютно неэффективен, если назначался с возраста 6 месяцев. Вечернее введение мелатонина ингибирует индуцированный ДМБА или НММ канцерогенез молочной железы у крыс, вызванный ДМБА канцерогенез шейки матки и влагалища у мышей, индуцированный уретаном канцерогенез легких у мышей, развитие опухолей кожи и подкожных сарком, индуцированных бенз(а)пиреном, индуцированный N-нитрозодиэтиламином канцерогенез печени у крыс.

Доказательства онкостатической активности мелатонина на модели рака молочной железы было получено в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Показано, что мелатонин в физиологической концентрации в культуре клеток блокирует клеточную пролиферацию и агрессивность клеток, подавляет активность  $17\beta$ -эстрадиола и блокирует пролиферативную стадию  $G_0/G_1$  митотического цикла. Только линии клеток АМЖ, которые имеют эстрогеновые рецепторы, оказались восприимчивы к ингибирующему эффекту мелатонина. Мелатонин блокирует пролиферативный эффект пролактина и человеческого гормона роста на MCF-7 клетки.

Пациенты с метастатическим раком молочной железы получали один тамоксифен, или тамоксифен и 20 мг мелатонина энтерально. Через год 12 из 19 пациентов, получающих мелатонин и тамоксифен одновременно, были живы по сравнению с 5 из 21 пациентов, получавших только один тамоксифен. В обзоре по изучению циркадианного ритма мелатонина у больных РМЖ отмечается, что ночной уровень мелатонина у них уменьшен. У пациентов с ограниченными первичными опухолями обнаружены наибольшее снижение уровня мелатонина и отрицательная корреляция между циркулирующим в крови мелатонином и размером опухоли или концентрацией эстрогеновых рецепторов в опухоли.

Обзор десяти зарубежных рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период 1992–2003 гг., в которых изучалась эффективность и безопасность мелатонина при лечении рака различной локализации, показал высокий потенциал мелатонина в проти-

воопухолевой терапии. В исследования были включены 643 пациента со злокачественными опухолями, во многих случаях уже на стадии метастазов. Мета-анализ показал существенное снижение риска смерти, повышение выживаемости при добавлении мелатонина в терапию различных форм рака на терминальной стадии. Во многих случаях рак, который ранее не поддавался стандартной терапии, положительно реагировал на применение мелатонина. Доза мелатонина 20–40 мг показала большую эффективность, чем доза 1,5–5 мг.

Принимая во внимание данные различных исследователей, **механизмы противоопухолевого действия мелатонина можно сформулировать следующим образом:**

1. Мелатонин является прямым естественным киллером и способен убивать многие типы злокачественных клеток.
2. Мелатонин способен индуцировать синтез естественных цитотоксинов, являющихся естественными киллерами, и вызывающих гибель опухолевых клеток.
3. В случае уже имеющегося новообразования мелатонин способен замедлить его темпы роста.
4. Мелатонин усиливает естественную онкостатическую активность организма и ингибирует рост опухолевых клеток.
5. У пациентов с новообразованиями мелатонин снижает выраженность клинических проявлений, связанных с интоксикацией организма, а также ингибирует опухолевый ангиогенез, что приводит к снижению риска метастазирования новообразования мелатонина.
6. Мелатонин способен замедлить обмен веществ в новообразовании путем снижения общей температуры тела.
7. Являясь мощным антиоксидантом, мелатонин блокирует участие опухолевых клеток в процессах свободнорадикального окисления и, тем самым, предотвращает повреждение ДНК, липидов, аминокислот и белка в результате оксидативного стресса.
8. Мелатонин играет ключевую роль в защите клеток организма хозяина от неблагоприятного воздействия опухолевого роста путем активации цитокиновой системы. Интерлейкины синтезируют вещества, ингибирующие рост опухолевых клеток, стимулируют цитотоксическую активность макрофагов и моноцитов.

Таким образом, в целом следует признать доказанной зависимость канцерогенеза от нарушений в работе эпифиза и целесообразность дальнейшего изучения и применения мелатонина и пептидных соединений для профилактики злокачественного опухолевого роста.

### ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМОВ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО КЛИМАКСА.

Возрастное снижение секреции мелатонина в организме сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины (Oosthuizen, 2001; Rohr, 2002). С биоритмологической позиции климактерический синдром является клинической реализацией дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма (Мальцева, 2007). При нарушении процессов адаптации к эстрогендефицитному состоянию в перименопаузе может развиваться характерный симптомокомплекс – климактерический синдром, характеризующийся не только приливами, гипергидрозом, сердцебиением, нарушением сна, но и различными психическими, поведенческими и эмоционально-аффективными расстройствами. Патологическое течение климакса приводит к значительному снижению качества жизни женщин (Сметник, 2006). На сегодняшний день основным методом лечения климактерических расстройств является гормональная заместительная терапия (ЗГТ). Однако с целью оптимизации лечения таких пациенток необходим поиск новых и более совершенных подходов к терапии климактерических расстройств.

Одним из новых подходов к терапии к лечению климактерического синдрома является применение лекарственных препаратов мелатонина. Этот выбор обусловлен уникальными свойствами мелатонина, о которых было сказано выше. Мелатонин является одним из центральных регуляторов циркадианного ритма - регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения двигательной активности и температуры тела, функцию желез внутренней секреции, в том числе улучшает функцию щитовидной железы; является мощным антиоксидантом; принимает участие в регуляции функции иммунной системы; позитивно влияет на жировой и углеводный обмен, уменьшая, таким образом, риск развития атеросклероза, участвует в гормональной регуляции артериального давления, снижая выброс АКТГ, продукцию норадреналина, вазопрессина и ренина (Слепушкин, 1990; Долгов, 2004). Существуют данные о положительном влиянии мелатонина на костный обмен, что также немаловажно в связи с высоким риском развития остеопороза у женщин в период менопаузы (Daniel, 2006). Немаловажную роль играет антиканцерогенное действие мелатонина. Некоторые исследователи (George, 2001) предлагают использовать препараты мелатонина как первую ступень лечения климактерических расстройств (в частности, приливов) еще до начала терапии ЗГТ. Bellarini и соавт. (2005) в пла-

цебоконтролируемом клиническом исследовании показали, что существует связь между сниженным содержанием ночного мелатонина в слюне и началом менопаузы, а назначение женщинам в период перименопаузы и менопаузы мелатонина в дозе 3 мг ежедневно в течение 6 месяцев ликвидирует гормональные и нейровегетативные расстройства, восстанавливает менструальный цикл и функцию щитовидной железы.

**Эффективность экзогенного мелатонина (препарат Мелаксен 3 мг) в лечении нарушений сна, сердечно-сосудистых заболеваний и симптомов патологического климакса подтверждена в клинических исследованиях, проведенных в ведущих научных учреждениях России.**

### **Мелаксен эффективно нормализует сон и психо-эмоциональное состояние.**

Установлено, что у больных инсомнией прием препарата Мелаксен в дозировке 3-4,5мг однократно на ночь улучшает ночной сон - ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает утреннее самочувствие (Вейн, Левин, Яхно). Причем эффективность терапии Мелаксеном у больных инсомнией не зависит от возраста пациентов: чем выше дезорганизация сна, тем выше эффективность терапии. Одновременно назначение Мелаксена оказывает положительное влияние на интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу. Улучшение в эмоционально-личностной сфере и со стороны интеллектуально-мнестических функций у больных инсомнией на фоне терапии мелаксеном выразилось в снижении эмоциональной лабильности и тревожности, улучшении настроения, повышении ясности сознания, улучшения памяти на текущие события, уменьшении чувства усталости, повышении социальной активности и контактности (Яхно и соавт, 1998).

### **Мелаксен оказывает положительное влияние на артериальное давление.**

Включение мелатонина (препарат Мелаксен) в схемы лечения артериальной гипертензии (АГ) у больных позволяет не только усилить эффективность терапии стандартными антигипертензивными средствами, но и нормализовать нарушенную циркадную гемодинамику. Кроме того, данная терапия позволяет эффективно устранить нарушения сна, нередко присутствующих у пациентов с АГ, особенно в пожилом возрасте (Заславская, 2005). Изучение связи между артериальной гипертензией, нарушениями сна и изменениями в психо-эмоциональной сфере пациентов с артериальной гипертензией в возрасте до 60 лет показало, что

применение Мелаксена приводит к повышению эффективности антигипертензивной терапии, значительно улучшает качества сна и уменьшает количество больных с легкой депрессией (Любшина. 2006.).

### **Мелаксен оказывает положительное влияние на проявления патологического климакса.**

Изучение роли мелатонина в развитии климактерического синдрома и эффективности его использования для лечения проявлений патологического климакса проведено на кафедре акушерства и гинекологии №1 Казанской Государственной медицинской академии под руководством профессора Л.И. Мальцевой.

В исследование были включены 90 женщин в возрасте от 43 до 61 года, находящихся в пре- и менопаузе, с климактерическим синдромом легкой и средней степени тяжести. Группу сравнения составили 15 здоровых женщин позднего репродуктивного возраста от 42 до 47 лет без климактерического синдрома.

Лабораторно-клиническое обследование пациенток показало снижение уровня мелатонина у подавляющего большинства наблюдаемых женщин, причем степень снижения зависела от степени тяжести климактерического синдрома. У пациенток с тяжелым климактерическим синдромом уровень мелатонина сульфата в суточной моче был в два раза ниже, чем у здоровых женщин. Соответственно, по-разному менялась и секреторная функция гипофиза. У женщин с низким уровнем мелатонина сульфата в суточной моче установлено значительное повышение гонадотропных гормонов, как ФСГ, так и ЛГ, причем гормоны повышались пропорционально друг другу. Исследование выявило у женщин повышенное содержание катехоламинов (адреналина и норадреналина), степень которого также зависела от степени тяжести климактерического синдрома. Кроме того, исследователями было установлено, что у женщин перименопаузального возраста на фоне сниженного уровня мелатонина определяется повышенный уровень атерогенных фракций липидов крови, что значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Хронические инфекции встречались практически у 50% больных со среднетяжелым течением климактерического синдрома, что в 1,5 раза чаще, чем у больных с легким течением климактерического синдрома

Для лечения женщин с легким климактерическим синдромом (1 группа) был использован Мелаксен в дозе 3 мг в сутки в течение 1 месяца. Женщинам с тяжелым и средне-тяжелым синдромом (2 группа) назначена традиционная системная заместительная терапия (ЗГТ). Женщинам с тяжелой формой синдрома и недостаточным эффектом ЗГТ проведена комбинированное лечение ЗГТ (климонорм или фемастон) и препаратом Мелаксен.

Результаты лечения. У женщин с легкой формой климактерическо-

го синдрома, получавших монотерапию мелаксеном, уже через месяц от начала лечения отмечалась положительная динамика клинических, гормональных и биохимических показателей: уровень гормонов крови приблизился к контрольным показателям (ФСГ снизился более, чем в 2 раза, ЛГ в – 2 раза), значения мелатонина сульфата в суточной моче повысились в 2,6 раза, также наблюдалась тенденция к снижению общего холестерина и индекса атерогенности, индекс Куппермана снизился в 3 раза и приблизился к контрольным показателям.

У пациенток с тяжелым резистентным климактерическим синдромом, получавших комбинированную терапию ЗГТ и мелаксеном, все гормональные, биохимические и медиаторные сдвиги нормализовались уже через 1 месяц от начала проводимой терапии. Наблюдалось выраженное снижение количества катехоламинов в суточной моче, уровень мелатонина увеличился в 1,8 раза, что свидетельствует о влиянии экзогенного мелатонина и гормональных препаратов на разные механизмы регуляции секреторной активности шишковидной железы. Субъективно женщины ощущали улучшение настроения и повышение работоспособности, а индекс Куппермана снизился в 3 раза.

Исследователями сделан вывод, что мелатонин выступает как модулятор изменений, возникающих при развитии климактерических расстройств, влияя на гормональные, медиаторные и биохимические показатели организма женщины. Введение лекарственных препаратов мелатонина («Мелаксен») в схему лечения (в виде монотерапии или в комбинации с препаратами ЗГТ в зависимости от степени тяжести заболевания) позволит добиться быстрых и устойчивых результатов у женщин с климактерическим синдромом.

### **Фармакодинамика мелатонина**

Искусственно полученный мелатонин достаточно подробно исследован в качестве фармакологического агента. Это малотоксичное соединение с  $LD_{50}$  для лабораторных животных выше 800 мг/кг. У людей введение мелатонина в течение 1 месяца до 6 г ежедневно не вызывало побочных эффектов, кроме спазмов у отдельных испытуемых (Комаров и др., 2004). Прием физиологических доз препарата вызывает мягкий снотворный эффект, не изменяя структуры сна. Парентерально введенный гормон легко проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро накапливается в ликворе и мозговой ткани. Максимальный уровень мелатонина обнаружен у крыс спустя 1 час в медиобазальном гипоталамусе, полосатом теле и неокортексе. При внутривенном введении мелатонина людям обнаружено двухфазное распределение его в плазме в виде быстро и медленно исчезающих фракций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При старении, как и при угнетении функции эпифиза постоянным освещением, продукция мелатонина снижается (таблица 1). Развивающийся при этом дефицит мелатонина играет важную роль в развитии процессов ускоренного старения, возрастной патологии и новообразований. Нормализация уровня мелатонина и циркадианного ритма его секреции у стареющих организмов представляет собой один из важнейших подходов в лечении и профилактике возрастных заболеваний и рака, а так же геропротекции. Заместительная терапия мелатонином требует дальнейшего уточнения схем и доз применения в зависимости от причины, вызвавшей недостаток этого гормона, как, например, в случае преждевременного старения у лиц, проживающих в северных районах России или работающих при инвертированном освещении. Комплексная оценка длительного применения мелатонина с целью профилактики возрастной патологии, предупреждения преждевременного старения и развития новообразований возможна при применении адекватной экспериментальной модели. Такой моделью могут являться крысы, поскольку у этих животных секреция мелатонина имеет такой же циркадианный ритм, как и у человека, и претерпевает такое же выраженное снижение в процессе старения. Результаты наших исследований и данные литературы позволяют обосновать принципиально важное положение о том, что десинхроноз эпифиза, обусловленный световым загрязнением, проявляется признаками ускоренного старения и увеличением частоты возникновения ассоциированных с возрастом заболеваний, включая новообразования.

***Эффективными средствами замедления старения, особенно преждевременного, и связанных с ним возрастных болезней может быть мелатонин, способный угнетать свободно радикальные процессы и компенсировать или стимулировать выработку гормонов эпифиза.***

Таблица 1.

**Эффекты эпифизэктомии, постоянного освещения  
и введения мелатонина**

Показатели/функции	Эпифиз-эктомия	Постоянное освещение	Введение мелатонина
Порог чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами	↑	↑	↓
Уровень дофамина, серотонина и норадреналина в гипоталамусе	↓	↓	↑
Секреция ФСГ, ЛГ, ТТ, СТГ и АКТГ гипофизом	↑	↑	↓
Уровень пролактина	↓	↑	↓
Уровень вазопрессина и окситоцина	↑	↑	↓
Репродуктивная функция	Ускоренное половое созревание	Постоянный эструс	Антигонадо-тропный эффект
Уровень тиреоидных гормонов	↑	↑	↓
Уровень глюкокортикоидов	↑	↑	↓
Толерантность к углеводам	↓	↓	↑
Уровень глюкозы в крови	↑	↑	↓
Уровень липидов и холестерина	↑	↑	↓
Уровень свободных жирных кислот	↑	↑	↓
Амплитуда суточных ритмов	↓	↓	↑
Артериальное давление	↑	↑	↓
Уровень ПОЛ и АФК	↑	↑	↓
Уровень свободнорадикального повреждения ДНК	↑	↑	↓
Частота развития спонтанных опухолей	↑	↑	↓
Продолжительность жизни	↓	↓	↑

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Алпатов А.М. Циркадианный осциллятор // В кн. Хронобиология и хрономедицина /Под ред. Ф.И. Комарова и С.И.Рапопорта.- М.: Триада-Х, 2000. С.65-81.
2. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. 1997. Т.83. С.1-13.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука, 2003. 464 с.
4. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол.наук 2008. Т.39, N 4. С. 52-76.
5. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака // Вопр. онкол., 2006. Т.53, №5. С.491-498.
6. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. – М.: «Советский спорт», 2000. – 184 с.
7. Анисимов В.Н., Батулин Д.А., Айламазян Э.К. Эпифиз, свет и рак молочной железы // Вопр. онкол. 2002. Т.48, №4-5. С.524-535.
8. Арушанян Э.Б. Хронофармакология на рубеже веков. Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2005.-575 с.
9. Батулин Д.А., Алимова И.Н., Попович И.Г. и др. Влияние световой депривации на показатели гомеостаза, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у трансгенных мышей HER-2/neu // Вопр. онкол. 2004. Т.50, №3. С.332-338.
10. Виноградова И.А. Влияние светового режима на развитие метаболического синдрома у крыс в процессе старения // Успехи геронтол. 2007. Т.20, № 2.- С.70-75.
11. Виноградова И.А., Чернова И.В. Световые режимы и овуляторная функция у крыс в онтогенезе // Росс. физиол. ж. им. И.М.Сеченова. 2007. Т.93, № 1. С.90-98.
12. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А. и др. Влияние светового режима на развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Вопр.онкол. 2007. Т. 53, №5. С.554-560.
13. Виноградова И.А., Илюха В.А., Ильина Т.Н. и др. Влияние мелатонина и эпигаллона на антиоксидантную систему крыс зависит от светового режима // Патол. физиол. exper. тер. 2006. № 3.-С.22-26.
14. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). – СПб.: Наука, 2007. 168 с.
15. Гриневич Ю.А., Лабунец И.Ф. Возрастные особенности функционального состояния вилочковой железы, эпифиза и коры надпочечников // Успехи физиол.наук 2008. Т.39, N 4. С. 77-86.

- чечников у практически здоровых людей // Физиол. журн. 1985. Т. 31. N 3. С. 356-359.
16. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы // Успехи геронтол.-2007.-Т.20, № 1.- С.92-95.
  17. Дильман В.М. Четыре модели медицины. М.: Медицина, 1987. 288 с.
  18. Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.- М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005.- 192 с.
  19. Иванов С.В. Возрастная морфология эпифиза человека: прижизненное исследование // Успехи геронтол. 2007. Т.20. № 2. С.60-65.
  20. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / Под ред. Проф. Левина Я.И.-М.: ИД Медпрактика-М, 2005.- 116 с.
  21. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: ДЕАН, 1005. 144с.
  22. Кветной И.М. Райхлин Н.Т., Южаков В.В., Ингель И.Э. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза // Бюлл. exper. биол. мед., 1999. Т.127. С.364-370.
  23. Коваленко Р.И. Эпифиз в системе нейроэндокринной регуляции // В кн.: Основы нейроэндокринологии / Под ред. В.Г. Шаляпиной и П. Д.Шабанова. СПб.: Элби-СПб, 2005.- С.337-365.
  24. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Медпрактика-М. — 2004. 308 с.
  25. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза, в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука. 2002.202 с.
  26. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006. 204с.
  27. Лазарев Н.И., Ирд Е.А., Смирнова И.О. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний. М.: Медицина. 1976. 175 с.
  28. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии.- М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. 384 с.
  29. Слепушкин В.Д., Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Васильев Н.В., Косых В.А. Эпифиз, иммунитет и рак (теоретические и клинические аспекты). –Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990. – 148 с.
  30. Чазов Е.И., Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.: Медицина. 1974.-238 с.
  31. Bartsch C, Bartsch H, Karasek M. Melatonin in clinical oncology. Neuroendocrinology letters 2002; 23 (suppl. 1):30-38.

32. *Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT.* Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Topics in Med Chem.* 2002;2:113-132.
33. *Cardinali DP, Brusco LI, Perez LS et al.* Melatonin in sleep disorders and jet-lag. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (suppl 1): 9-13.
34. *Cos S, Sanchez-Barcelo EJ.* Melatonin, experimental basis for a possible application in breast cancer prevention and treatment. *Histology & Histopathology.* 2000;15:637-647.
35. *Drazen D.L., Bilu D., Bilbo S.D., Nelson R.J.* Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiology,* 2001, 80:1476-1482.
36. *Duffy J.F., Zeitzer J.M., Rimmer D.W., Klerman E.B., Dijk D., Czeisler C.A.* Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E297-E303.
37. *Ferrari E, Arcaini A, Gornati R et al.* Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp Gerontol* 2000; 35:1239-1250.
38. *Frank AJL Scheer, Gert A., Van Montfrans et al.* Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2004; 43: 192-197.
39. *Hoyos M, Guerrero JM, Perez-Cano R et al.* Serum cholesterol and lipid peroxidation are decreased by melatonin in diet – induced hypercholesterolemic rats. *J Pineal Res* 2000; 28: 150-5.
40. *Karasek M, Reiter RJ.* Melatonin and aging. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (suppl. 1): 14-16.
41. *Lissoni P, Giani L, Zerbini S, Trabattoni P, Rovelli F.* Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms. *Natural Immunity.* 1998;16:27-33.
42. *Mantovani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C.* Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs.* 2001;61:499-514.
43. *Pandi-Perumal SR, Srinivassan V, Maestroni GJM et al.* Melatonin. Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273: 2813-2836.
44. *Reiter RJ.* *Melatonin and aging.* In: *Morley JE, Ambrecht HJ, Coe RM et al, eds.* *The Science of Geriatrics.* New York: Springer, 2000: 323-333.
45. *Schulman C, Lunefeld B.* The aging male. *World J Urol* 2002; 20:4-10.
46. *Sewerynek E.* Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology Letters* 2002; 23 (suppl. 1): 79-83.
47. *Srinivasan V, Maestroni G.J.M., Cardinali D.P. et al.* Melatonin, immune function and aging. *Immunity & Ageing* 2005, 2:17.

48. *Tomas-Zapico C., Coto-Montes A.* Melatonin as Antioxidant Under Pathological Processes. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2007; Vol. 1, No. 1.
49. *Touitou Y.* Human aging and melatonin. *Clinical relevance Exp Gerontol* 2001; 36: 1083-1110.
50. *Van Reeth O., Weibel L., Olivares E., Maccari S., Mocaer E., Turek F.W.* Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimulus. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 280: R1582–R1591, 2001.
51. *Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al., 1995.* Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharm Ther* 57:552–558.
52. *Zhongyi Chen, Chu Chang Chua, Jinping Gao et al.* Protective effect of melatonin on myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:1618-1624.
53. *Zhou J-N, Liu R-Y, van Heerikhuize J et al. (2003).* Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. *J Pineal res*, 34; 11-16.

## ДЛЯ ЗАМЕТОК