

# **Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции**

*Коркушко О.В., Шатило В.Б.*

Первые упоминания о шишковидной железе (эпифизе) появились более 2300 лет назад, однако ее физиологическая роль оставалась неизвестной до открытия мелатонина в 1958 г. Шишковидная железа продуцирует около 80% циркулирующего в крови мелатонина, синтез которого осуществляется также сетчаткой и цилиарным телом глаза, энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта.

Предшественником мелатонина является аминокислота триптофан, которая захватывается клетками шишковидной железы, затем трансформируется в серотонин, из которого посредством ацетилирования и последующего О-метилирования образуется мелатонин. Образовавшийся мелатонин не накапливается в эпифизе, а сразу поступает в кровоток путем пассивной диффузии. В крови 70% гормона связано с альбуминами. Полупериод жизни мелатонина в крови составляет 30 мин. Основная часть (90%) метаболизируется уже при первом прохождении через печень с образованием 6-сульфатоксимелатонина, который выводится из организма через почки.

Взаимодействие мелатонина с клетками происходит в результате его воздействия на собственные рецепторы, которые расположены в клеточных мембранах практически всех органов и тканей. Кроме того, обладая липофильными и гидрофильными свойствами, мелатонин свободно проходит через клеточные мембраны и воздействует на внутриклеточные процессы путем взаимодействия с ядерными рецепторами и другими субклеточными структурами.

Ритм продукции мелатонина эпифизом имеет четкий циркадианный характер: в темное время суток его концентрация в крови в 5–10 раз выше, чем днем. Уровень мелатонина начинает повышаться в вечернее время, достигая максимума в 2–4 ч ночи, затем постепенно снижается и с 7 ч утра до 8 ч вечера остается очень низким [50]. Угнетающее влияние на продукцию мелатонина оказывают яркое освещение, электромагнитные поля, никотин, алкоголь, кофе, многие фармакологические средства (допамин, бензодиазепины, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция), стимулирующий эффект — ингибиторы обратного захвата серотонина, метионин, стресс.

Кроме суточного, известен сезонный ритм секреции мелатонина. Поздней осенью и зимой в связи с уменьшением освещенности уровень гормона в организме повышается. Весной и летом, наоборот, концентрация мелатонина снижается [33]. Однако при этом сохраняется суточная ритмика образования гормона — минимальный уровень днем и максимальный в ночное время.

## **Основные физиологические функции мелатонина**

Мелатонин обладает широким спектром физиологических функций. Основными из них являются участие в формировании эндогенных биологических ритмов организма, цикла сон — бодрствование, регуляции температуры тела, участие в антиоксидантной защите организма, иммуномодулирующее действие. В последние годы показано влияние мелатонина на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Биоритмологические эффекты. Способность адекватно реагировать на различные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность и здоровье организма.

Мелатонин осуществляет коррекцию эндогенных ритмов относительно экзогенных ритмов окружающей среды [35]. Биоритмологическая функция мелатонина обеспечивается его непосредственным воздействием на клетки и модулирующим влиянием на секрецию других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых изменяется в зависимости от времени суток. Так, мелатонин угнетает выброс адренкортикотропного гормона, уменьшая в результате концентрацию стрессового

гормона кортизола. С участием мембранных рецепторов к мелатонину на нейросекреторных клетках гипоталамуса осуществляется регуляция мелатонином секреции фолликулолестимулирующего и лютеинизирующего гормонов, обеспечивающих репродуктивную функцию.

В сезонных перестройках организма основополагающая роль принадлежит связанным с фотопериодом изменениям продукции мелатонина. У лиц с нарушенной сезонной ритмикой секреции мелатонина выше риск развития депрессивных состояний и алкоголизма, а у больных со злокачественными новообразованиями отсутствует сезонная ритмика продукции гормона.

Терморегуляция и индукция сна. Мелатонину принадлежит важная роль в регулировании цикла сон — бодрствование, суточных изменений локомоторной активности и температуры тела. Этот гормон инициирует процесс засыпания. Нарастание его концентрации в крови с наступлением темноты обуславливает ощущение легкой усталости и сонливости [45]. Дальнейшее повышение содержания мелатонина в эпифизе и крови поддерживает необходимую глубину сна. Уровень мелатонина в крови достигает максимума за 1–2 часа до пробуждения. В это время сон человека наиболее глубокий, а температура тела минимальна.

Повышение секреции мелатонина в темное время суток приводит к снижению температуры тела за счет усиления теплоотдачи [17]. Учитывая тесную связь между ритмами температуры тела и продукцией мелатонина, в свое время был предложен косвенный метод оценки мелатонинообразующей функции эпифиза по измерению амплитуды суточного ритма температуры тела: размах показателя менее 0,50С может свидетельствовать о снижении продукции мелатонина.

Антиоксидантные эффекты. Механизм антиоксидантного действия мелатонина обусловлен, прежде всего, способностью связывать образующиеся при перекисном окислении липидов наиболее токсичные гидроксильные радикалы, а также пероксинитрит, оксид азота, синглетный кислород и пероксильный радикал [40].

Мелатонин в опытах *in vitro* инактивировал гидроксильные радикалы в 5 раз активнее, чем внутриклеточный антиоксидант глутатион. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* мелатонин в 2 раза активнее витамина Е. Во-вторых, мелатонин повышает активность основных антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также угнетает активность прооксидантного фермента NO-синтазы. Сочетание этих механизмов обеспечивает мощный антиоксидантный эффект гормона. Мелатонин воздействует на свободнорадикальные процессы в любой клетке организма, а не только в клетках, которые имеют рецепторы к мелатонину. Антиоксидантный эффект мелатонина обеспечивает защиту ДНК, липидов и белков от свободнорадикального повреждения [41].

Иммуномодулирующее действие. Мелатонин принимает участие в регуляции функций иммунной системы [30, 36]. Об этом свидетельствует присутствие рецепторов к гормону на иммунокомпетентных клетках вилочковой железы и селезенки, периферических иммунокомпетентных клетках (лимфоциты, нейтрофилы), активирующий эффект мелатонина в отношении выработки этими клетками цитокинов. Удаление эпифиза или подавление секреции мелатонина приводило к уменьшению продукции антител, угнетало пролиферацию в костном мозге клеток-предшественников гранулоцитов и макрофагов. Эти эффекты полностью устранялись введением мелатонина в вечернее время суток. В пользу тесной взаимосвязи мелатонина и иммунной системы свидетельствуют суточные ритмы изменения количества нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов в кровотоке с максимумом в темное время суток, а также сезонные ритмы активности иммунной системы.

Кардиоваскулярные эффекты. В последние годы интенсивно исследуются сердечно-сосудистые эффекты экзогенного мелатонина. У здоровых молодых женщин прием мелатонина в относительно малой дозе (1 мг) приводил к снижению артериального давления и уменьшению сосудистой реактивности [43]. У здоровых молодых мужчин

ежедневный вечерний прием 5 мг мелатонина существенно понижал дневной, ночной и среднесуточный уровни артериального давления, способствовал замедлению сердечного ритма [44].

Показано также, что мелатонин понижает уровень в крови холестерина и атерогенных липопротеидов низкой плотности [42].

Регуляция полового развития. Физиологические количества мелатонина оказывают воздействие на синхронизацию репродуктивных функций у видов, зависимых от дневного света [39]. У зародышей и новорожденных млекопитающих этот гормон помогает запрограммировать циркадные ритмы и определяет время начала и окончания полового созревания. Известно, что мелатонин начинает продуцироваться эпифизом вскоре после рождения, его концентрация постепенно увеличивается, достигая максимума в возрасте 7 лет [50]. Резкое снижение уровня гормона в период полового созревания, продолжающееся в среднем до 20-летнего возраста, способствует активации гонадотропной функции гипофиза, выработке фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, которые оказывают стимулирующее влияние на половые железы. Этот механизм обеспечивает включение репродуктивной функции человека. У подростков с более высоким содержанием мелатонина в крови чаще наблюдается задержка полового развития.

Таким образом, эпифизу и образуемому в нем мелатонину принадлежит важная роль в регуляции многих функций (сон, суточные и сезонные биоритмы, температура тела, активность эндокринных желез, артериальное давление, иммунитет, антиоксидантный статус, углеводный и липидный обмен и др.) Снижение способности эпифиза к выработке мелатонина может приводить к нарушению этих функций, способствовать развитию патологии и, возможно, ускоренного старения. Так, известно, что удаление шишковидной железы приводит у животных к изменениям, свойственным процессу старения. С другой стороны, пересадки эпифизов от молодых животных старым, длительное введение мелатонина или эпифизарного экстракта эпиталамина, наоборот, оказывают геропротекторный эффект, который характеризуется увеличением продолжительности жизни и замедлением возрастных изменений организма [11, 10, 37].

### **Возрастные изменения секреции мелатонина**

Выработка мелатонина эпифизом и его концентрация в крови существенно изменяются в течение жизни [50]. У новорожденных мелатонин циркулирует в крови в ничтожно малых количествах, однако вскоре его концентрация начинает повышаться, достигая максимальных значений в возрасте от 3-х до 7-ми лет. В период полового созревания происходит резкое снижение уровня гормона, которое многие исследователи связывают с уменьшением удельной массы эпифиза при интенсивном росте организма.

Одним из важных аспектов физиологии эпифиза являются изменения его активности при старении. В этом направлении выполнено много исследований, как у животных, так и у людей, однако полученные результаты неоднозначны и нередко противоречивы.

В большинстве исследований отмечено снижение концентрации мелатонина в плазме крови у пожилых и старых людей на 10–50% по сравнению с молодыми [12, 47, 49, 52]. У людей старших возрастов снижена экскреция с мочой основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина [24, 50]. Следует отметить, что в этих исследованиях не всегда соблюдались условия, исключая влияние экзогенных и эндогенных факторов, которые оказывают существенное влияние на функцию эпифиза. В исследуемые группы попадали не только здоровые пожилые люди, но и лица с патологическим типом старения (болезнь Альцгеймера, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, злокачественные новообразования и др.), пациенты, получавшие транквилизаторы, снотворные средства, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, употребляющие кофе и алкоголь, которые подавляют активность шишковидной железы. В то же время для изучения собственно возрастных изменений необходимо особенно тщательно отбирать

физиологически стареющих людей, не имеющих указанной выше патологии и не получающих фармакологические препараты.

Такие исследования с использованием стандартных протоколов были проведены в конце 90-х годов несколькими группами исследователей [27, 34, 51]. В работе Zeitzer J.M. et al. суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови изучались у тщательно отобранных здоровых добровольцев. Накануне и в период исследования исключался прием алкоголя, кофе и любых препаратов, оказывающих влияние на функцию эпифиза. Полученные результаты показали отсутствие существенных различий между молодыми и старыми людьми по всем параметрам эндогенного суточного ритма концентрации мелатонина [51]. Однако у части людей старшего возраста был выявлен низкий уровень мелатонина в плазме крови.

В другом исследовании у 253 людей в возрасте от 21 до 82 лет изучалась ночная экскреция с мочой 6-сульфатоксимелатонина. Авторы показали, что снижение экскреции метаболита происходит в основном в 3-й декаде жизни, а не в последующий период. Тем не менее, при сопоставлении молодых и старых людей у последних отмечено отчетливое уменьшение экскреции 6-сульфатоксимелатонина [27].

Проведенное нами изучение концентрации мелатонина в плазме крови у здоровых людей молодого и пожилого возраста показало, что у последних концентрация гормона в разное время суток существенно ниже, чем у молодых (Диаграмма №1). У большинства лиц пожилого возраста (71%) функциональная активность железы снижена. У них концентрация мелатонина днем меньше 10 пг/мл, ночью — менее 30 пг/мл, амплитуда суточного ритма мелатонина не превышает 20 пг/мл. В то же время у каждого третьего пожилого человека уровень мелатонина в крови высокий, и амплитуда суточного ритма гормона такая же, как у молодых людей, что свидетельствует о сохранении мелатонинообразующей функции эпифиза.

Высокая функциональная активность эпифиза является благоприятным фактором для поддержания удовлетворительной жизнеспособности. Так, долгожители имеют достаточно высокую концентрацию мелатонина в плазме крови [19], в то время как больные с выраженной патологией (болезнь Альцгеймера, злокачественные новообразования, инфаркт миокарда, депрессия) имеют низкие уровни мелатонина в крови или экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина [20, 22, 23, 46].

У обследованных нами практически здоровых пожилых людей индивидуальные различия суточных ритмов мелатонина обусловлены неодинаковым функциональным состоянием организма, которое оценивали по результатам выполнения пробы с физической нагрузкой. Так, у лиц со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза (низкоамплитудный ритм мелатонина) переносимость физической нагрузки существенно меньше, чем у людей с сохраненной функцией эпифиза (высокоамплитудный ритм мелатонина).

Функциональный возраст сердечно-сосудистой системы и его разница по отношению к календарному возрасту достоверно больше у обследованных с малой амплитудой ритма мелатонина.

Это свидетельствует о том, что высокую функциональную активность эпифиза имеют пожилые люди, у которых менее выражены возрастные изменения сердечно-сосудистой системы и организма в целом.

#### **Фармакологические эффекты мелатонина**

В практическое здравоохранение мелатонин внедрен около 20 лет назад. За этот период накоплен достаточный опыт использования препарата в трех областях клинической медицины — неврологии (снотворный эффект), онкологии (онкостатический и иммуномодулирующий эффект) и профилактической медицине (биоритмо-регулирующий эффект).

**Снотворное действие.** Наиболее исследован снотворный эффект мелатонина, который наблюдается в весьма широком диапазоне доз и возникает даже после приема весьма небольших количеств препарата (0,1–0,3 мг). Многие исследователи считают мелатонин

достаточно сильным снотворным средством, преимущество которого состоит в том, что он лишен побочных эффектов, которые характерны для других препаратов данной группы [42,45,48,53]. Повышение концентрации мелатонина в плазме крови является естественным стимулом к засыпанию [45]. Доказана высокая эффективность вечернего приема мелатонина у больных с синдромом задержки фазы сна, которые не могут уснуть до раннего утра. Установлена достаточная эффективность мелатонина при семейной инсомнии и нарушениях сна у детей. Одновременно у больных улучшалось настроение и повышалась устойчивость к психоэмоциональному стрессу.

Используемые для лечения бессонницы бензодиазепины (седуксен, сибазон, реланиум и др.) вызывают эффект последствия, проявляющийся утренней сонливостью, мышечной слабостью, утомляемостью, снижением концентрации внимания, головокружением и др. побочными эффектами. К этим препаратам развивается привыкание. Они нарушают суточную ритмику образования мелатонина, в частности угнетают ночной пик его секреции, что отрицательно влияет на естественные механизмы сна [48].

Механизм действия мелатонина принципиально отличается от механизма действия традиционных снотворных препаратов. Мелатонин вызывает сон, воздействуя на терморегуляторные процессы [17]. Уменьшая температуру тела, он увеличивает потребность во сне и снижает мотивацию к бодрствованию. Наиболее выраженный снотворный эффект экзогенного мелатонина отмечается в тех случаях, когда бессонница сочетается с недостаточным ночным понижением температуры тела вследствие сниженной продукции мелатонина [53]. Прием препарата может улучшить сон и в том случае, если больной принимает препараты, достоверно снижающие продукцию мелатонина, например, бензодиазепины или бета-адреноблокаторы.

Преимуществом мелатонина при лечении бессонницы является то, что он сохраняет или восстанавливает естественную структуру сна (чередование фаз медленного и быстрого сна, их длительность). Другим его достоинством является незначительное негативное влияние на способность управлять транспортным средством, что было показано в исследованиях с использованием специальных компьютерных тестов.

Особенности снотворного действия мелатонина важны для лечения бессонницы у людей пожилого возраста, у которых нарушена физиологическая структура и снижена общая длительность ночного сна, имеет место склонность к раннему пробуждению [21].

Проведенный нами у 60 пожилых больных анализ эффективности вечернего приема мелатонина (3 мг в течение 2-х недель) выявил существенное улучшение качества сна у 75% обследованных. Уменьшилось время засыпания, количество пробуждений ночью, увеличилась продолжительность сна, отсутствовала утренняя вялость, улучшились настроение и работоспособность. Переносимость препарата, как правило, хорошая. В единичных случаях (до 3%) на фоне приема мелатонина наблюдалась сухость во рту, головная боль, у 2-х больных ухудшился сон.

Для получения снотворного эффекта важен правильный выбор времени приема мелатонина — оно должно совпадать с началом вечернего подъема продукции гормона. При приеме мелатонина в светлый период суток отмечается сонливость и усталость, происходит снижение психомоторной работоспособности. Поэтому, чтобы не нарушать профессиональную деятельность человека, мелатонин не следует принимать в утренние и дневные часы.

Таким образом, лечение бессонницы мелатонином необходимо начинать с минимальных доз препарата (0,1–0,3 мг), постепенно увеличивая их до получения снотворного эффекта. Препарат следует принимать в вечернее время, за 1–2 часа до сна [13, 48]. Лечение должно проводиться по назначению врача.

**Коррекция биологических ритмов.** Мелатонин способствует перестройке биологических ритмов организма в соответствии с новым режимом дня [28, 35, 48].

Поэтому он является препаратом выбора при лечении синдрома дезадаптации к смене часовых поясов у авиапассажиров, перемещающихся на значительные расстояния.

Мелатонин также может использоваться для синхронизации желаемого времени сна с внешней циркадной фазой у сменных рабочих, чья профессиональная деятельность приходится на ночь [35].

У жителей умеренной и полярной зон наблюдается отчетливая тенденция к замедлению ритма циркадной системы зимой вследствие недостаточного освещения. Вечерний прием мелатонина индуцирует фазовое ускорение циркадных ритмов, что в зимнее время приводит к улучшению самочувствия, настроения и качества сна.

**Онкостатическое действие.** Предпосылками к использованию мелатонина в онкологии явились экспериментальные исследования, которые продемонстрировали его способность в физиологических дозах тормозить рост некоторых линий опухолевых клеток [14].

Показано также, что параллельно с опухолевым ростом происходит прогрессирующее снижение продукции эпифизом мелатонина [3, 23, 48]. В эпидемиологических исследованиях и при изучении результатов вскрытий выявлено, что в тех странах, где часто встречается рак молочной железы, более широко распространена кальцификация шишковидной железы и снижен уровень мелатонина, в отличие от регионов, где заболевание встречается относительно редко.

В эксперименте показано, что мелатонин оказывает влияние на количество и активность рецепторов к эстрогенам, и таким образом может останавливать рост клеток рака молочной железы [14]. В связи с этим изучался эффект добавления мелатонина больным, у которых метастазы рака молочной железы были резистентны к базисной противоопухолевой терапии. Мелатонин (20 мг на ночь) использовался ежедневно в сочетании с тамоксифеном (20 мг во второй половине дня) в течение 8 месяцев. Во всех случаях переносимость терапии была удовлетворительной, прием мелатонина не усиливал токсические эффекты тамоксифена. Более половины больных отмечали улучшение самочувствия. Онкостатический эффект терапии мелатонином наблюдался у 30% пациенток. В процессе лечения достоверно снижался уровень инсулин-зависимого фактора роста-1, который относится к факторам роста рака молочной железы. На основании этих предварительных результатов авторы считают, что прием мелатонина может способствовать регрессии метастазов рака молочной железы в случае резистентности к монотерапии тамоксифеном [31]. В последующих исследованиях показано, что мелатонин предупреждает развитие тромбоцитопении у получающих химиотерапию больных с метастазами рака молочной железы и вызывает регресс опухолевого роста у 41% больных [32]. Эти исследования позволили рекомендовать мелатонин в схемы комплексной терапии больных раком молочной железы [26].

Другие фармакологические эффекты мелатонина, которые перечислены ниже, находятся в стадии экспериментального или клинического изучения. При их подтверждении мелатонин может оказаться перспективным препаратом в ряде отраслей клинической медицины — кардиологии, неврологии, геронтологии и гериатрии.

**Гиполипидемическое и гипотензивное действие.** В эксперименте мелатонин препятствовал росту уровня холестерина и образованию атеросклеротических бляшек на внутренней стенке артерий. У людей мелатонин уменьшал содержание общего холестерина и концентрацию в крови атерогенных липопротеидов низкой плотности [42]. Однократный прием мелатонина снижал артериальное давление по данным суточного мониторирования [4], а длительное введение препарата приводило к устойчивому уменьшению артериального давления у больных с артериальной гипертонией [43]. По данным наших исследований 2-недельный вечерний прием мелатонина в дозе 3 мг приводил к понижению концентрации холестерина и бета-липопротеидов в сыворотке крови у 22 пожилых людей с дислипидемией (индекс атерогенности выше 4), однако не оказывал влияния на липиды крови при нормальных показателях.

У пожилых людей без артериальной гипертонии (АД менее 140/90 мм рт.ст.) при суточном мониторировании АД мы наблюдали достоверное снижение систолического и

диастолического АД в ранние утренние часы после курсового вечернего приема 3 мг мелатонина [6].

**Стресс-протекторный эффект.** Прием мелатонина в дозе 1–10 мг в спокойной обстановке в затемненном помещении быстро снимает стрессорное напряжение, вызывает ощущение легкой усталости и сонливости, затормаживает вегетативные функции, снижает температуру тела [13, 17, 45, 48]. В механизме противострессорной активности мелатонина существенная роль принадлежит уменьшению тонуса симпатической нервной системы, снижению активности гипофизарно-надпочечниковой системы.

У людей пожилого возраста стресс-протекторные эффекты экзогенного мелатонина ранее не изучались, что послужило основанием к оценке влияния мелатонина на реакцию сердечно-сосудистой системы при дозированных стрессовых нагрузках. Исследования проведены нами у 40 пожилых людей, которые по результатам предварительного тестирования имели избыточную реакцию систолического (более чем на 20 мм рт.ст.) и диастолического артериального давления (более чем на 10 мм рт.ст.) при дозированной психоэмоциональной нагрузке.

Результаты исследования показали, что у пожилых людей однократный (3 мг в 10 ч утра) и курсовой прием мелатонина (3 мг вечером за 30 мин до сна в течение 2-х недель) уменьшает не только абсолютные значения систолического и диастолического АД на высоте стрессовых нагрузок, но и прирост этих показателей.

Это свидетельствует о стресс-протекторном эффекте мелатонина. Следует отметить, что у пожилых гиперреакторов относительно небольшая доза мелатонина уменьшает прирост АД при стрессе в такой же степени, как терапевтическая доза блокатора медленных кальциевых каналов нифедипина (10 мг) или ингибитора АПФ каптоприла (25 мг) [7]. В то же время у лиц, реагирующих на психоэмоциональный стресс адекватным повышением АД, мелатонин не оказывал влияния на стрессовую реакцию сердечно-сосудистой системы.

**Воздействие на репродуктивную функцию.** В фармакологических дозах мелатонин оказывает, в основном, подавляющее воздействие на репродуктивную функцию человека. Путем введения 80–300 мг препарата можно частично подавить пик секреции лютеинизирующего гормона. В связи с этим мелатонин был использован в качестве противозачаточного средства в комбинации с прогестином [9]. Однако применение мелатонина в этой области медицины требует дальнейшего изучения и пока не может быть рекомендовано для широкого клинического применения, так как высокие дозы гормона угнетают синтез эндогенного мелатонина и изменяют биологические ритмы организма. Прием мелатонина противопоказан женщинам, желающим забеременеть, и подросткам.

Профилактика ускоренного старения и возраст-зависимой патологии. Возрастным изменениям функциональной активности эпифиза и секреции мелатонина принадлежит существенная роль в процессах старения. В 1959 г. было показано, что удаление эпифиза у молодых животных приводит к существенному уменьшению продолжительности жизни. В 1960 г. К. Пархон сообщил о продлении жизни старых крыс путем введения вытяжки из эпифиза. В 70-80-е гг. установлено, что полипептидный экстракт эпифиза эпیتالамин увеличивает репродуктивный период и среднюю продолжительность жизни животных на 25% [2, 6, 9, 11].

В других исследованиях показано, что введение эпیتالамина в утренние часы увеличивает продукцию эпифизом мелатонина в темное время суток [9]. В 1987 г. швейцарские исследователи W.Pierpaoli и G.J.M.Maestroni сообщили о том, что старые мыши, которым с питьевой водой на ночь давали мелатонин, жили на 20% дольше контрольных [37].

Среди возможных механизмов геропротекторного действия мелатонина ведущее значение придается его участию в обезвреживании токсичных свободных радикалов, повышению активности антиоксидантных ферментов [40, 41]. Мелатонин уменьшает образование в

организме агрессивных метаболитов канцерогенов и снижает их мутагенную активность. Этот гормон стимулирует клетки иммунной системы, устраняет нарушения липидного обмена, продлевает циклическую деятельность яичников у самок мышей и крыс, восстанавливает репродуктивную функцию у старых животных [1–3, 6, 9]. Важным свойством является способность мелатонина предупреждать развитие спонтанных и индуцируемых химическими канцерогенами и ионизирующей радиацией новообразований.

В настоящее время большинство исследователей считают, что способность эпифиза к синтезу мелатонина снижается при старении. С дефицитом мелатонина могут быть связаны такие возрастные изменения, как нарушение длительности и структуры сна, повышенная хрупкость костей, рост артериального давления, ухудшение памяти, дислиппротеидемия, некоторые возрастные дисфункции иммунной системы, снижение устойчивости организма к стрессовым воздействиям. В связи с этим в перспективе мелатонин может оказаться эффективным средством лечения и профилактики преждевременного старения и ряда возраст-зависимых заболеваний.

В последние годы появились сообщения об отсутствии существенных изменений функции эпифиза в пожилом возрасте. Это определило более сдержанный подход к назначению мелатонина людям пожилого и старческого возраста, страдающим расстройствами сна, депрессивными нарушениями. Например, в рекомендациях специалистов Национального центра старения США указывается на необходимость предварительной оценки мелатонинообразующей функции эпифиза перед тем, как будут назначены препараты, модифицирующие активность шишковидной железы. Бесконтрольное применение мелатонина для профилактики ускоренного старения, которое широко практиковалось в США в 90-е годы, в настоящее время признано преждевременным, не имеющим серьезных научных оснований [15, 16, 25]. Однако дальнейшие исследования в этом направлении представляют значительный научный и практический интерес.

При назначении мелатонина необходимо учитывать эндогенные ритмы функционального состояния эпифиза. При неправильном определении времени введения препарата или использовании неадекватно большой его дозы существует вероятность неблагоприятного угнетающего воздействия на функциональную активность эпифиза, чрезмерного торможения психофизиологических функций организма.

Безопасным можно считать вечерний прием препарата, синхронизированный с началом физиологического подъема секреции мелатонина эпифизом (20–21 ч). При терапии бессонницы и для коррекции нарушенных биоритмов лечение необходимо начинать с минимальных, физиологических доз препарата (0,1–0,3 мг), постепенно увеличивая их до получения стабильного эффекта. В онкологии мелатонин целесообразно использовать в более высоких, фармакологических дозах (20–100 мг/сутки) на фоне базисной химио- и гормональной терапии. Для лечения больных с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией используются средние дозы препарата (1–10 мг).

#### **Подходы к коррекции мелатонинообразующей функции эпифиза в пожилом возрасте**

Проведенные в последние годы экспериментальные исследования расширили знания о механизмах снижения мелатонинообразующей функции эпифиза при старении. Если раньше его связывали с кальцификацией железы и уменьшением количества пинеалоцитов [39], то в настоящее время все больше исследователей отмечают функциональный характер изменения активности эпифиза в старости. С возрастом уменьшается плотность бета-адренорецепторов на поверхности пинеалоцитов, нарушается их взаимодействие с норадреналином, снижается образование цАМФ в клетках железы при адренергической стимуляции [3, 29, 47, 49].

В связи с этим изменяются представления о возможных путях коррекции функционального состояния эпифиза при патологии и старении. Так, если кальцификация железы и потеря пинеалоцитов предполагают проведение заместительной терапии мелатонином, то концепция о функциональном характере изменений активности эпифиза

открывает перспективу для использования воздействий, направленных на восстановление способности железы продуцировать собственный мелатонин. Это могут быть такие влияния, как введение экстрактов эпифиза или их синтетических аналогов, например, эпیتالамина или эпیتالона, отказ от приема лекарственных препаратов, подавляющих выработку мелатонина (бета-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, кофеин, бензодиазепины, снотворные и др.), уменьшение или устранение факторов, которые подавляют функциональную активность пинеальной железы (психоэмоциональные стрессы, курение, злоупотребление алкоголем и др.). Однако эффективность воздействий на функциональную активность эпифиза у людей пожилого возраста ранее не изучалась, что явилось поводом к проведению наших исследований.

Мелатонинообразующую функцию эпифиза мы оценивали на основании определения концентрации мелатонина в плазме крови радиоиммунным методом (наборы компании DPC, США) в разное время суток — в 9 ч. утра, 15 ч. дня, 21 ч. вечера и 3 ч. ночи. После проведения фонового исследования пожилых людей разделили на три группы. 9 чел. получали лечение мелатонином (3 мг ежедневно вечером за 30 мин до сна в течение 2-х недель), 12 чел. назначали полипептидный экстракт эпифиза — фармакологическое средство Эпиталамин (10 мг в 2 мл физиологического раствора утром 1 раз в 3 дня, 5 инъекций на курс), 10 чел. получали плацебо (2 мл физиологического раствора внутримышечно 1 раз в 3 дня, 5 инъекций). После лечения у каждого пациента повторно определяли суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови.

#### **Экзогенный мелатонин**

Полученные нами результаты показали отсутствие достоверного влияния плацебо на суточный ритм и ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови.

В результате курсового введения мелатонина у 7-ми из 9-ти пожилых людей концентрация мелатонина в 3 ч ночи, через 5–6 ч после вечернего приема препарата, в 10 раз превышала исходный уровень и была почти в 2 раза выше, чем у молодых людей (см. рис. 1). Из этого следует, что экзогенный мелатонин может использоваться в пожилом возрасте для заместительной терапии при функциональной недостаточности эпифиза. Однако у некоторых пожилых людей вследствие вечернего приема 3 мг мелатонина формируется очень высокий ночной пик гормона в плазме, который не характерен для пожилых людей с сохраненной функцией эпифиза. Поэтому для заместительной терапии после 60 лет мелатонин, по-видимому, следует назначать в меньшей дозировке, например 0,3–1 мг.

Наряду с этим обращает внимание большая индивидуальная вариабельность изменения уровня мелатонина в плазме крови под влиянием стандартной дозы мелатонина. Так, в 3 ч ночи прирост концентрации гормона у пожилых составил от 33,6 пг/мл до 568,1 пг/мл, что связано с индивидуальными особенностями фармакокинетики препарата. Кроме того, у 2 из 9 пожилых людей на фоне приема мелатонина наблюдалось парадоксальное снижение концентрации гормона в плазме. Возможно, под влиянием экзогенного мелатонина у некоторых людей происходит угнетение продукции эндогенного мелатонина по механизму отрицательной обратной связи.

Таким образом, под влиянием курсового приема мелатонина (3 мг внутрь за 30 мин до сна) у пожилых людей происходит многократное повышение ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови. Вследствие этого низкоамплитудный суточный ритм мелатонина трансформируется в высокоамплитудный ритм, который обычно наблюдается у молодых людей.

#### **Полипептидный экстракт эпифиза Эпиталамин**

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает использование для коррекции возрастных изменений препаратов, полученных из шишковидной железы [6]. Одним из них является производимый в России фармакологический препарат Эпиталамин (полипептидный экстракт из эпیتالамо-эпифизарной области мозга телят). Эпиталамин

хорошо зарекомендовал себя как геропротекторное средство (увеличение продолжительности жизни животных, антиоксидантное действие, коррекция нарушений липидного и углеводного обмена, иммуномодулирующее действие, повышение физической и умственной работоспособности, снижение функционального возраста организма [1, 5, 6, 9–11]. Полагают, что геропротекторное действие эпителина опосредовано повышением функциональной активности эпифиза, что подтверждено в эксперименте на животных [44]. Однако оставалось неизвестно, оказывает ли эпителин коррегирующее влияние на функцию эпифиза у людей пожилого возраста.

В проведенном нами исследовании установлено, что эффект влияния эпителина на мелатонинообразующую функцию эпифиза у пожилых людей отчетливо зависит от исходной концентрации мелатонина в плазме крови до лечения. Поэтому действие препарата оценивалось отдельно в подгруппах людей с сохраненной (4 чел.) и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза (8 чел.). У лиц с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза концентрация мелатонина в плазме крови ночью составляла  $(149,6 \pm 42,2)$  пг/мл, днем —  $(6,7 \pm 1,8)$  пг/мл, амплитуда суточного ритма —  $(142,9 \pm 35,4)$  пг/мл, соотношение между концентрацией гормона ночью и днем — 22,3. У всех людей этой подгруппы эпителин уменьшил концентрацию мелатонина в плазме в 3 ч ночи.

У 8 пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза концентрация мелатонина в плазме ночью до лечения составляла  $(24,2 \pm 5,1)$  пг/мл, днем —  $(4,1 \pm 1,1)$  пг/мл, амплитуда суточного ритма —  $(20,1 \pm 4,6)$  пг/мл, соотношение между ночной и дневной концентрацией гормона — 5,9. Под влиянием эпителина в этой подгруппе концентрация мелатонина ночью достоверно возросла более чем в 2 раза — от  $(24,2 \pm 5,1)$  пг/мл до  $(59,0 \pm 12,6)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пожилых людей эпителин оказывает модулирующее влияние на мелатонинообразующую функцию эпифиза. Конечный результат определяется исходным состоянием пинеальной железы. У лиц со сниженной функцией эпифиза введение эпителина повышает ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови. У людей с сохраненной мелатонинообразующей способностью эпифиза эпителин уменьшает концентрацию гормона в плазме в темное время суток.

В экспериментальном исследовании, выполненном на крысах, однократное и курсовое введение эпителина в 10 ч утра приводило к повышению концентрации мелатонина в эпифизе и плазме крови в темное время суток [9].

В нашем исследовании эпителин или плацебо (физиологический раствор) вводились пожилым людям также в 10 ч утра. В контрольной группе в целом не наблюдалось существенных изменений концентрации мелатонина в плазме крови в темное время суток. В группе лиц, получавших эпителин, наблюдались два типа реакции мелатонинообразующей функции эпифиза на введение препарата: повышение концентрации мелатонина в плазме у лиц с исходно сниженной активностью пинеальной железы, и уменьшение концентрации гормона в плазме крови у людей с сохраненной функцией эпифиза. Это позволяет сделать вывод о модулирующем влиянии эпителина на мелатонинообразующую функцию эпифиза у людей пожилого возраста. В то же время у обследованных контрольной группы незначительные изменения концентрации мелатонина в плазме крови под влиянием физиологического раствора не зависели от исходного функционального состояния эпифиза.

### **Заключение**

Шишковидная железа выполняет в организме целый ряд важнейших физиологических функций, и снижение с возрастом ее функциональной активности может способствовать развитию патологии и ускоренного старения. В связи с этим одним из путей замедления возрастных изменений организма является коррекция функциональной недостаточности эпифиза у пожилых и старых людей. Как показали результаты проведенных нами исследований, введение экзогенного мелатонина в вечернее время повышает ночной пик

концентрации мелатонина в плазме крови и восстанавливает суточный ритм гормона до уровня, характерного для молодых людей. Эпифизарный экстракт эпیتالамин у пожилых людей оказывает модулирующее влияние на мелатонинобразующую функцию эпифиза: у лиц с функциональной недостаточностью железы эпیتالамин повышает ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови, а у людей с сохраненной мелатонинобразующей способностью эпифиза препарат уменьшает концентрацию гормона в плазме в темное время суток.

*Список литературы находится в редакции.*

*Коркушко О.В., Шатило В.Б.*

### **Шишкоподібна залоза: фізіологічна роль в організмі, функціональна недостатність у літньому віці, можливі шляхи корекції**

У статті розглянуті питання функціонування шишкоподібної залози. Зниження з віком її функціональної активності може сприяти розвитку патології та прискореного старіння. У зв'язку з цим одним з шляхів уповільнення вікових змін організму є корекція функціональної недостатності епіфізу у літніх і старих людей. Як показали результати проведених нами досліджень, введення екзогенного мелатоніну підвищує нічний пік концентрації мелатоніну в плазмі крові та відновлює добовий ритм гормону до рівня, характерного для молодих людей. Епіфізарний екстракт епіталамін у літніх людей чинить модулюючий вплив на мелатоніноутворюючу функцію епіфізу: у осіб з функціональною недостатністю залози епіталамін підвищує нічний пік концентрації мелатоніну в плазмі крові, а у людей зі збереженою мелатоніноутворюючою здатністю епіфізу препарат зменшує концентрацію гормону в плазмі в темний час доби.

**Ключові слова:** шишкоподібна залоза, старіння, мелатонін, епіталамін.

*Korkushko O., Shatylo V.*

### **Pineal gland: physiological role in the body, a functional deficiency in the elderly, possible ways of correction**

The article deals with the functioning of pineal gland. Decrease of its functional activity with age can promote disease and accelerate aging. In this regard, one way to slow down age-related changes in the body is the correction of functional failure of pineal gland in elderly people. According to the results of our study, administration of exogenous melatonin increases melatonin night peak plasma concentration and restores the daily rhythm of hormone to a level typical for young people. Epiphyseal extract epytalaminum in the elderly has modulating effect on the melatonin-producing function of pineal gland: in patients with functional deficiency of the gland epytalaminum increases melatonin night peak plasma concentrations and in people with preserved melatonin-producing ability of pineal gland the drug reduces plasma concentration of hormone at night.

**Key words:** pineal gland, aging, melatonin, epytalaminum.