

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

И.В. Семак¹, В.А. Кульчицкий²

¹Белорусский государственный университет, ²Институт физиологии НАН Беларуси

Ритмическая смена дня и ночи на протяжении многовековой эволюции природы приобрела информационное значение для живых существ, что сопровождалось формированием регуляторных механизмов, направленных на контроль гомеостаза в различных условиях освещенности. Поскольку видимая часть спектра в диапазоне 400–800 нм воспринимается у животных, обладающих зрительной системой, сетчаткой глаза, то сигнализация с этого рецептивного поля активирует функционирование сложной фотопериодической системы, контролирующей деятельность различных органов и систем организма в зависимости от функционального состояния палочек и колбочек [6, 30, 45].

Центральными элементами фотопериодической системы у млекопитающих помимо сетчатки глаза являются супрахиазматические ядра гипоталамуса (*NSC, nucleus suprahypiasmaticus*), эпифиз и ряд иных структур мозга. До сих пор не известны тонкие нейробиохимические механизмы взаимодействия этих элементов фотопериодической системы. Остается открытым вопрос о прямых связях *NSC* – осциллятора биоритмов [45] – с эпифизом, гормон которого (мелатонин и его метаболитам) отводится ключевая роль в эффекторном контроле циклических процессов в организме [9, 21, 26, 49]. Слабо исследована траектория путей от симпатических преганглионарных нейронов к клеткам эпифиза, и остаются гипотетическими биохимические механизмы контроля функционального состояния эпифиза элементами фотопериодической системы.

В центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих существует несколько осцилляторов ритмических процессов. Так, в каудальных отделах ствола головного мозга популяция клеток вблизи ядра солитарного тракта (*NTS, nucleus tractus solitarius*) и обоюдного ядра продолговатого мозга обеспечивает генерацию центральной инспираторной активности, являющейся исходным условием ритмической смены вдоха и выдоха. Нервные клетки области *subcoeruleus* являются ключевым элементом понто-медулярного комплекса, контролирующего закономерную смену «быстрой» и «медленной» фаз сна [40]. Убедительно продемонстрировано, что клетки *n. (nucleus) subcoeruleus* помимо регуляции разнообразных процессов в организме во время «быстрой» и «медленной» фаз сна принимают участие в контроле периодичностей иных размерностей, в частности, циркадианных ритмов в организме [2, 10, 11].

Недостаточная изученность физиологических и биохимических механизмов циркадианного контроля биологических ритмов в организме является одной из причин недостаточно эффективной коррекции патологических состояний, развивающихся в организме при нарушении центральной регуляции функций и проявляющихся в виде десинхронозов, аффективных психозов (в частности, эндогенных депрессий), маниакально-депрессивных состояний, ангедоний и иных расстройств [5, 14, 32, 38, 47]. Развитие подобных патологических состояний сопровождается падением

работоспособности и обострением сезонно-аффективных состояний. В мире около 150–200 млн. человек ежегодно страдают от выраженной депрессии [14] и приблизительно две трети этих пациентов в состоянии депрессии склонны к суицидальным попыткам [14], пики которых приходится на весенний и осенний периоды.

Под биологическими ритмами понимают закономерные колебания интенсивности процессов и физиологических реакций, в основе которых лежат изменения метаболизма биологических систем, обусловленные влиянием внешних (изменение освещенности, температуры, магнитного поля, интенсивности космических излучений, морские приливы и отливы, сезонные и солнечно-лунные влияния) и внутренних (нейрогуморальные процессы, протекающие в определенном, наследственно закрепленном ритме) факторов [7, 8, 15, 17, 205].

Биоритмы, с одной стороны, имеют эндогенную природу и генетическую регуляцию, а с другой – их осуществление связано с модифицирующими факторами внешней среды – первичными и вторичными синхронизаторами. У животных и растений основным первичным синхронизатором выступает солнечный свет. У человека помимо освещенности важную роль в формировании биологических ритмов играют социальные факторы (начало и конец рабочего дня, периоды отдыха и сна, прием пищи и т. д.).

Под влиянием регулярно повторяющихся воздействий экзогенных ритмов в процессе эволюции в живых системах возникли структурно-функциональные элементы (осцилляторы), контролирующие эндогенные ритмы. При длительной изоляции биоритмы могут переходить на собственную частоту, ранее индуцированную извне, а при навязывании внешнего ритма могут менять фазу собственного ритма. Наиболее важную группу биоритмов составляют сезонные, годовые ритмы, обусловленные вращением Земли вокруг Солнца (сезонные изменения растительного покрова Земли, миграция птиц, зимняя спячка ряда видов животных и другие). Сезонные колебания физиологических показателей у многих теплокровных животных и у человека в определенной мере повторяют суточные: в зимний период отмечается снижение обмена веществ и двигательной активности, в весенне-летний – активизация физиологических процессов [8].

Обнаружены биологические ритмы чувствительности организмов к действию факторов физической и химической природы. Это стало основой для развития хронофармакологии [3, 9, 12, 15, 38], т. е. способов применения лекарств с учетом зависимости их действия от фаз биологических ритмов функционирования организма и от состояния его временной организации, изменяющейся при развитии болезни.

Существует множество классификаций биологических ритмов. Авторы одной из наиболее признанных классификаций [38] выделяют низко-, средне- и высокочастотные биоритмы. Причем к высокочастотным относят биоритмы с периодами меньше 0.5 ч (ЧСС, ЭКГ, ЭЭГ и т. д.). Среди этой группы биоритмов различают секундный, декасекундный, декаминутный. Например, 90 мин ритмы были открыты в мозговых механизмах ночного сна и были названы медленно- и быстроволновой, или парадоксальной, фазами [19, 20, 40]. Среднечастотные ритмы – это ритмы от 0.5 ч до 3 сут. Их делят на ультрадианные (от 0.5 до 20 ч), циркадианные (циркадные) (от 20 до 28 ч)

и инфрадианные (от 28 ч до 6 сут). К низкочастотным относят биоритмы с периодами больше 3 сут (циркасептанные (7 ± 3 сут), циркадисептанные (14 ± 3 сут), циркавигинтанные (21 ± 3 сут), циркатригинтанные (30 ± 5 сут) и циркануальные (1 год ± 2 мес).

В соответствии с другой классификацией [7, 8] выделяют пять основных биоритмов: ритмы высокой частоты: от доли секунды до 30 мин (ритмы протекают на молекулярном уровне, проявляются на ЭЭГ, ЭКГ, регистрируются при дыхании, перистальтике кишечника и др.); ритмы средней частоты (от 30 мин до 28 ч, включая ультрадианные и циркадианные продолжительностью до 20 ч и 20–23 ч соответственно); мезоритмы (инфрадианные и циркасептанные продолжительностью 28 ч и 6 дней соответственно); макроритмы с периодом от 20 дней до 1 года; метаритмы с периодом 10 лет и более. Ритмы с периодом в несколько лет и десятилетий связывают с изменениями на Луне и Солнце. Отмечают, что большинство функций организма подвержено одновременно нескольким ритмическим колебаниям.

В зависимости от уровня организации биосистем выделяют следующие ритмы: клеточные, органные, организменные, популяционные. По форме условно выделяют физиологические колебания: импульсные, синусоидальные, релаксационные, смешанные. По выполняемым функциям биологические ритмы делят на физиологические (с периодами от долей секунды до нескольких минут) и экологические (адаптивные) ритмы, совпадающие по длительности с каким-либо естественным ритмом окружающей среды. Физиологические ритмы – рабочие циклы отдельных систем (дыхательная, сердечно-сосудистая и другие). Экологические ритмы – группа из 4-х биологических ритмов с разными периодами: циркадианные (суточные около 24 ч), приливные (около 24.8 и 12.4 ч), лунные (около 29.5 сут) и годовые (сезонные или годовые около 12 мес). Экологические ритмы служат организму биологическими часами. Период экологического ритма постоянен, закреплён генетически в отличие от физиологического. Благодаря этим ритмам организм «ориентируется» во времени.

В конце 60-х гг. XX столетия было введено понятие циркадианного, или околосуточного, ритма (около [лат. *circa*] дня [лат. *dies*]) [38]. Циркадианные ритмы принадлежат к свободнотекущим эндогенным ритмам, напрямую связанным с циклической сменой освещенности, т. е. с вращением Земли вокруг своей оси. Околосуточный ритм является видоизменением суточного ритма с периодом 24 ч. Циркадианная ритмика обычно наблюдается у более организованных одноклеточных организмов и в изолированных тканях многоклеточных организмов.

Под влиянием факторов изменяющейся окружающей среды, а именно, появления циклических изменений ее условий, ритмы организмов затягиваются этими изменениями и становятся околосуточными. В обычных условиях наблюдаются определенные соотношения между фазами отдельных циркадианных ритмов. Поддержание постоянства этих соотношений обеспечивает согласование функций организма во времени. Динамика околосуточных физиологических ритмов у человека и высших животных обусловлена не только врожденными механизмами, но и выработанным в течение жизни суточным стереотипом деятельности.

Всего к настоящему времени у человека и животных выявлено более чем 300 функций и процессов, имеющих околосуточную ритмику [7, 8]. Установлено наличие

циркадианных ритмов двигательной активности, температуры тела и кожи, частоты пульса и дыхания, кровяного давления, диуреза. Суточным колебаниям подвержены содержания различных веществ в тканях и органах тела, в крови, моче, поте, слюне, интенсивность обменных процессов, энергетическое и пластическое обеспечение клеток, тканей и органов. По существу, в околосуточном ритме колеблются все эндокринные и гематологические показатели, показатели нервной, мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем. Чувствительность организма к разнообразным факторам внешней среды, переносимость функциональных нагрузок, лекарственных препаратов, хирургических вмешательств также имеет циркадианную ритмику.

Каждая функция имеет суточные пики и спады. Показано, что масса тела достигает максимальных значений в 18.00–19.00 ч, уровень эритроцитов в крови – в 11.00–12.00 ч, лейкоцитов – в 21.00–23.00 ч, гормонов в плазме крови – в 10.00–12.00 ч, инсулина – в 18.00 ч, общего белка крови – в 17.00–19.00 ч, физическая выносливость человека достигает максимума в 21.00–24.0 ч, но в то же время в ночные часы быстрее наступает кислородное голодание мышц, что обусловлено падением в это время скорости кровотока.

У человека наибольший диапазон колебаний артериального давления (АД) регистрируется в утренние часы. Данный факт связывают с повышением физической и умственной активности после пробуждения, а наименьший - с периодом сна или минимальной активности. Постепенное повышение АД в утренние часы связано с активирующей деятельностью нейрогуморальных систем (повышением в крови концентрации кортизола, адреналина, норадреналина (НА), ренина). Повышение и понижение концентрации кортизола у большинства людей обратно пропорционально суточному уровню мелатонина – основного гормона пинеальной железы. Так, уровень кортизола в крови начинает нарастать с полуночи и достигает максимума к 06.00–08.00 ч утра, к этому времени практически прекращается выработка мелатонина. Приблизительно через 12 ч концентрация кортизола начинает снижаться, а спустя еще 2 ч запускается синтез мелатонина. В ночное время снижается активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, уменьшается общее периферическое сосудистое сопротивление, минутный объем кровообращения.

Ведущую роль в центральной регуляции АД отводят вентролатеральной области продолговатого мозга, в которой выделяют зону С₁-клеток – группа адреналинсодержащих нейронов [42, 43], контролирующей активность симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга. Установлено, что при электрическом раздражении этой области продолговатого мозга можно наблюдать выраженный подъем АД [42].

Температура тела также имеет бифазную периодичность в течение суток, которую связывают с изменением секреции мелатонина. Отмечают видовые различия суточных изменений температуры тела. У человека температура тела максимальна в 18.00–19.00 ч, а в 04.00 ч - минимальна. Температура тела человека во время сна понижается (в 3 ч ночи у женщин до 35.6 °С, а у мужчин до 34.9 °С). Подобные суточные колебания температуры – снижение ночью и повышение днем – наблюдаются также и в отсутствие сна или при дневном сне и ночном бодрствовании. У животных установлено, что в условиях

естественного светового режима ректальная температура (T_r) у крыс в ночное время выше, чем днем.

Согласно литературным данным [4, 6] у здоровых мужчин и женщин возрастание порога болевых реакций отмечается около 05.00 ч утра. Другие исследователи [23] указывают на увеличение порога болевой чувствительности во второй половине дня. Изменение порога болевой чувствительности связывают с изменением суточной концентрации мелатонина в организме. Так, днем, когда содержание мелатонина минимально, болевой порог снижен, а в ночные часы (при высокой концентрации гормона в крови) он повышается. Показано, что у человека во второй половине дня порог болевой чувствительности пульпы зуба в полтора раза выше, а действие анестезии в несколько раз дольше, чем ночью. На основании представленного выше можно заключить о способности мелатонина ослаблять болевую чувствительность.

Описаны колебания болевой чувствительности у мышей и крыс в зависимости от времени суток [6]. Так, болевая чувствительность к термическим и электрическим стимулам у обоих видов имеет близкие колебания в течение суток (повышение ночью и понижение днем). Спектральный анализ выявил циркадианные и ультрадианные ритмы болевой чувствительности. Экстремальные воздействия инициируют стресс. В литературе [13] описаны субстанции эндогенного происхождения, способные ограничить масштабы стрессорной перестройки организма. К таким веществам относят мелатонин. В отдельных работах [8] исследователи указывают на то, что секреция этого гормона возрастает сразу после травмы, так как боль и шок стимулируют его продукцию.

Колебания порога болевых ощущений происходят не только в течение суток, но и с сезонной периодичностью. Давно известно, что головная боль возникает или усиливается в определенное время года. Зимой боль наблюдается несколько чаще, чем летом, однако значительно реже, чем весной и осенью. До 85% населения Земного шара периодически испытывают головную боль, а 20–30% отмечают снижение социальной и трудовой активности и нуждаются в квалифицированном лечении [1]. Клинические данные свидетельствуют о том, что состояние депрессии часто сопровождается изменениями болевой чувствительности, а для пациентов с болевыми синдромами характерны депрессивные реакции.

Существенный вклад в регуляцию болевой чувствительности вносят структуры ствола мозга – ядра шва, парагигантоклеточное ядро ретикулярной формации, область *coeruleus* [43]. Так, раздражение последнего продуцирует анальгетический эффект, но оказывает тормозное влияние на акупунктурную аналгезию. Стимуляция ядер шва и области *coeruleus* сопровождается увеличением в спинномозговой жидкости концентрации НА и серотонина, усиливающего опиатную анестезию.

Таким образом, практически все процессы жизнедеятельности тем или иным образом подчинены циркадианной ритмике. Кроме того, показано [20], что помимо основного околосуточного периодизма нашу жизнь пронизывает полуторачасовой «диурнальный» цикл, определяющий днем чередование сонливости и бодрости, возникновение голода и жажды, а ночью – смену медленного и парадоксального сна и другие.

Чередование состояний сна и бодрствования наблюдается на всех этапах эволюционной лестницы: от низших позвоночных и птиц до млекопитающих и человека. Несомненно, что подобная универсальная организация ритмического чередования активности и покоя имеет глубокий физиологический смысл. Хорошо известно, что во время сна происходят значительные физиологические изменения в работе ЦНС, автономной нервной системы и в других системах и функциях организма.

У человека и многих животных период сна и бодрствования приурочен к суточной смене дня и ночи. Околосуточные ритмы подвержены влиянию смены фаз бодрствования и сна (активности и покоя), но не являются ее прямым следствием. Сон жизненно необходим высокоорганизованным животным. При этом особенности сна различных животных отражают его приспособительный характер к условиям обитания и факторам внешней среды.

Сон человека организован циклически. В течение сна различают пять стадий [8, 20]. Четыре стадии медленноволнового сна (I стадия (дремота) занимает в среднем 12.1%; II стадия (сонные веретена) – 38.1%; III стадия (δ -сон) – 14.2%; IV стадия (δ -сон) – 12.1%) и одна стадия быстрого (V стадия (парадоксальный сон) – 23.5%). Весь ночной сон состоит из 4–5 циклов, каждый из которых начинается с первых стадий медленного и завершается фазой быстрого сна. У человека каждый цикл продолжается около 90–100 мин, у крысы – 12 мин, у собаки – 30 мин, у слона – около 2 ч.

Медленноволновой сон сопровождается снижением вегетативного тонуса, что сопровождается снижением активности различных систем организма. Последнее приводит к уменьшению объема и скорости циркулирующей крови, частоты дыхания и сердечных сокращений, снижению слюноотделения и т. д. Во время парадоксального сна наблюдаются обратные процессы – дыхание становится нерегулярным, неритмичным, меняясь по глубине, кровяное давление и температура тела поднимаются, желудочный сок и адреналин выделяются быстрее. Для отдельных стадий сна характерны определенные гормональные сдвиги. Так, во время δ -сна увеличена секреция гормона роста, стимулирующего обмен в тканях. Во время быстрого сна усилена секреция гормонов коры надпочечников, которая в бодрствовании возрастает при стрессе. Интенсивность энергетического обмена в мозговой ткани во время медленного сна почти такая же, как в состоянии спокойного бодрствования, а во время быстрого сна она значительно выше.

Выделяют иерархически построенную мозговую систему, регулирующую циклы сна и бодрствования. Смена фаз сна и бодрствования связана с вегетативной, соматической, психической системами, лимбико-ретикулярным комплексом. На сегодняшний день выделяют около десятка систем тонической деполаризации, или активации коры мозга, которые условно называют «центрами бодрствования». Последние располагаются на всех уровнях мозговой оси: в продолговатом мозге, в ретикулярной формации моста, среднего и промежуточного мозга, в области *n. coeruleus* и *n. subcoeruleus* (регулируют смену «быстрой» и «медленной» фаз сна) и дорзальных ядер шва, в заднем гипоталамусе и базальных ядрах переднего мозга [8, 40]. В качестве медиаторов нейроны этих отделов мозга выделяют глутаминовую кислоту, ацетилхолин, НА, серотонин и гистамин. У человека нарушение деятельности любой из этих систем не компенсируется за счет других, что несовместимо с сознанием и приводит к коме. В конце

80-х гг. XX века был найден центр медленного сна. Показано, что нейроны, активность которых незначительна в бодрствовании, но резко возрастает в период обычного сна и прекращается во время парадоксального, расположены в переднем гипоталамусе, в так называемом вентролатеральном преоптическом ядре (медиатор – гамма-аминомасляная кислота – ГАМК).

Нарушения цикла "сон–бодрствование" остаются актуальной проблемой и до настоящего времени. Они охватывают от 28 до 45% популяции, являясь для половины из этого числа людей существенной клинической проблемой, требующей специальной диагностики и лечения [12, 39]. С циклом "сон–бодрствование" тесно связывают клинику мозгового инсульта. В 75% случаев инсульты развиваются в дневное время, а в 25% – в период ночного сна. Нарушение ритмов, например расстройств сна, может привести к психическим заболеваниям. Отмечено, что при различных депрессивных расстройствах в 83–100% случаев отмечают нарушения ночного сна [12]. Причинами развития депрессии при органических заболеваниях ЦНС являются патологические изменения в мозге, связанные с определенными нейрхимическими дефектами. Наиболее частой формой органической депрессии в неврологической клинике является паркинсонизм (депрессия встречается у 30–90% больных паркинсонизмом).

Итак, в организме млекопитающих и человека многие процессы протекают с околосуточной ритмикой. В частности, нарушение сна напрямую связано с циркадианными ритмами. В процессе смены «быстрой» и «медленной» фаз сна отмечены колебания функциональных показателей и тонуса автономной нервной системы, которые характерны и в течение суток (смена дня и ночи).

Свет представляет собой первично-периодический фактор: закономерная смена дня и ночи, как и сезонные изменения длины светлой части суток происходят с определенной ритмичностью. Показано [6], что для гомойотермных животных, в том числе и для человека, основным триггером является фотопериод (длительность суточной и сезонной освещенностей). Данный факт обусловлен наибольшей стабильностью фотопериода относительно других параметров окружающей среды, а также совпадением с главным внешним периодическим фактором - вращением Земли вокруг Солнца. Нейрофункциональную систему, воспринимающую изменение длительности суточной и сезонной освещенностей, называют фотопериодической системой головного мозга [6]. Она является составной частью хронопериодической системы организма [7, 34].

Закономерная динамика условий освещения играет важную роль в регуляции периодических явлений в жизни представителей органического мира. В настоящее время фотопериодические реакции обнаружены в той или иной форме практически у всех видов животных и у человека.

Фотопериодическая система организма включает в себя циркадианный и циркануальный компоненты [8, 34]. Каждый из них способен реагировать на изменение фотопериода. В течение суток реагирует циркадианная часть, а на более продолжительную его динамику (длительность недельной, месячной, сезонной освещенности) – циркануальная. Установлено, что циркадианные ритмы задействованы в контроле циркануальных изменений.

В составе циркадианной компоненты фотопериодической системы выделяют следующие элементы: световоспринимающий аппарат; основной пейсмейкер организма – *NSC*; нервная эффекторная цепь, передающая информацию на периферию к органам и тканям; пинеальная железа, обладающая способностью трансформировать поступившую информацию об изменении освещенности в нейроэндокринный ответ; нейросекреторные ядра гипоталамуса и туберальная часть гипофиза как гуморальные эффекторные элементы; внутренние нейрональные и гуморальные связи, соединяющие элементы системы между собой [50]. Между эпифизом и сетчаткой глаза существует связь, обусловленная сходством по составу и содержанию соединений – от опиоидных пептидов до *substance P* [8].

Эндогенные ритмы живых организмов находятся под контролем специализированных нервных клеток, своеобразных индукторов суточных ритмов, так называемых осцилляторов. Выделена многоосцилляторная циркадианная система организма, звенья которой включают пейсмейкеры периодических процессов [6, 50, 53]. Установлено существование ведущих и множество вторичных, или субординированных, осцилляторов как в структурах головного мозга, так и в различных органах и тканях всего организма (сердце, печень, надпочечники, скелетная мускулатура и другие) и даже у одиночных клеток. Вторичные осцилляторы обладают способностью генерировать циркадианные ритмы, находящиеся под контролем ритмики ведущих пейсмейкеров [50, 53]. В частности, популяции клеток вблизи *NTS* и обоюдного ядра продолговатого мозга обеспечивают генерацию центральной инспираторной активности, являющейся исходным условием ритмической смены вдоха и выдоха, нейроны области *subcoeruleus* являются ключевым элементом понто-медулярного комплекса, контролирующего закономерную смену «быстрой» и «медленной» фаз сна [8, 10, 11, 40].

В отдельных экспериментах [47] показана координирующая роль *NSC* переднего гипоталамуса и эпифиза в циркадианной и циркануальной организации многих физиологических функций. Эти ядра расположены над перекрестом зрительных нервов, имеют вытянутую овальную форму и включают у грызунов около 10 000 нейронов. Протяженность каждого *NSC* не более 0.5 мм, а объем – 0.3 мм³. Анатомические особенности и соседство этих ядер с важными нервными центрами затрудняют осуществление локальных аппликаций. Существует мнение [38], что каждое *NSC* состоит из двух взаимосвязанных осцилляторов: левый запускается светом (утренний), а правый – наступлением темноты (вечерний). Другие исследователи полагают [7], что оба пейсмейкера (X и Y) помимо формирования разных групп физиологических ритмов отвечают за разные стадии сна: Y регулирует медленный сон, X – быстрый сон (REM – Rapid Eye Movement). Каждое *NSC* способно генерировать собственный автономный циркадианный ритм, а также подчинять ритму другие системы организма. Под влиянием внешнего освещения эти ядра посредством химических сигналов (ц-АМФ (циклический аденозинмонофосфат), протеин-киназа С, глюкокортикоидные гормоны, ионы Ca²⁺) синхронизируют периферические осцилляторы в тканях, вызывая экспрессию генов *per 1* и *per 2*, ответственных за цикличность биохимических процессов и запускающих транскрипцию соответствующих протеинов. Доказано [51, 52], что супрахиазматические

ядра гипоталамуса и мелатонин играют защитную роль в отношении образования злокачественных опухолей как у животных, так и у человека.

Выделяют шесть основных эфферентных направлений от *NSC* (каудальное, ростральное, росто-дорсальное, росто-каудальное, латеральное и вентральное) [29]. Отсутствуют сведения о переключении эфферентных путей от *NSC* в стволовых структурах, вовлеченных в контроль периодических процессов организма. Есть сведения, что афферентация от структур ствола головного мозга к *NSC* поступает от дорсального и срединного ядер шва, области *coeruleus* [6, 10, 11, 44].

Выявлено, что фотопериодическая информация, переключаясь в *NSC*, поступает через ряд звеньев к пинеальной железе. Мелатонин по принципу обратной связи ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах [27]. Так, гормон тормозит спонтанную ритмику одиночных нейронов и ингибирует метаболические процессы в изолированных супрахиазматических ядрах гипоталамуса крыс. В переднем гипоталамусе (преоптическая, медиобазальная области) обнаружена самая высокая по сравнению с прочими мозговыми структурами плотность мелатониновых рецепторов [12]. Аппликация мелатонина непосредственно в область *NSC* модифицирует фазу и период локомоторного суточного ритма, и в то же время разрушение ядер предупреждает появление синхронизирующего эффекта системно вводимого гормона.

В настоящее время общепризнанно, что эпифиз является структурой, выступающей в роли посредника между внешним миром и внутренней средой организма и обеспечивающей процессы временной адаптации организма. Фактические данные, указывающие на то, что эпифиз способен регулировать функциональное состояние *NSC*, позволили отдельным исследователям [16] выдвинуть предположение, согласно которому именно эпифиз является «биологическими часами» организма, ход которых постоянно сверяется с изменением освещенности. Другие авторы полагают, что эндогенная ритмичность производится именно *NSC*, в то время как сетчатка глаза и шишковидная железа участвуют в предотвращении десинхронизации внутренних ритмов. Высказывают предположения [3] о возможных видовых различиях в функционировании железы. Так, эпизектомия у млекопитающих в отличие от птиц не приводит к грубым нарушениям суточного периодизма, а следовательно, не выполняет собственной осцилляторной функции, подчиняясь лишь командам ведущего ритмоводителя – *NSC* гипоталамуса.

В процессах контроля интервалов времени важная роль принадлежит гиппокампу [4]. Последний является ассоциативным и мультисенсорным образованием. Считают, что от анализаторных систем информация (сигналы о временных интервалах) приходит и в лимбическую систему (в частности, в гиппокампальный круг), где происходит конвергенция афферентных импульсов разной модальности. Далее гиппокамп по эфферентным связям передает длительные тонические разряды к различным двигательным и вегетативным образованиям. При нарушении восприятия отсчета времени (гиппокампальная дизритмия, гиперфункция) возможно развитие депрессивных состояний, неврозов (переоценка длительности временных интервалов), повышение эмоциональной и двигательной активности (недооценка длительности временных интервалов). В последнее время гиппокампу приписывают способность к хронотропной активности [4]. Экспериментально выявлено влияние активности этой структуры на

динамику биологических ритмов различной частоты (от медленных длиннопериодных колебаний (суточных, месячных, сезонных) до высокочастотных флуктуаций (минутного и секундного диапазонов)). Электролитическая деструкция гиппокампа (10–30% его объема) сопровождается формированием более четкого и высокоамплитудного ритма суточной локомоции и снижением тревожности.

Отношения между гиппокампом и мозговыми структурами (*NSC*, эпифиз), участвующими в синхронизации биоритмов, определяют как реципрокные и функционально конкурентные. Показана физиологическая роль *NSC* в синхронизации, а гиппокампа – десинхронизации колебательных процессов.

Гормон эпифиза мелатонин оказывает модулирующее влияние на гиппокамп, меняя его хронотропную активность [1, 4, 58]. В вечернее время мелатонин ограничивает θ -ритм (тета-ритм – эндогенный ритм с частотой 4–7 Гц в гиппокампе).

В глубокой древности эпифиз называли «центром души» и «третьим глазом», «вместилищем разума». Ему приписывали ясновидческие свойства и считали хранилищем сведений о прошлых инкарнациях. Французский философ Декарт полагал, что анатомически и функционально эпифиз связан с визуальной системой, считая его «вместилищем души». В конце XIX века был описан случай с преждевременным половым созреванием мальчика, у которого при посмертном вскрытии была обнаружена опухоль эпифиза, препятствовавшая, как полагали, выработке мелатонина. В начале XX века было выдвинуто предположение, что эпифиз – верхний придаток мозга – выделяет какое-то вещество, угнетающее функции гипоталамуса и соответственно развитие репродуктивной системы. На современном этапе развития физиологической науки полагают [8], что эпифиз, исторически являвшийся «третьим глазом» холоднокровных, у млекопитающих утратил способность непосредственно реагировать на свет и превратился в железу внутренней секреции, находящуюся под покровом больших полушарий мозга.

Пинеальная железа выделяет три группы веществ: синтезируемые экстрапинеально и попадающие в эпифиз по нервным волокнам, связывающие его с различными отделами мозга; синтезируемые экстрапинеально, но захватываемые пинеалоцитами из кровяного русла; синтезируемые в пинеалоцитах [3, 20]. В пинеальной железе обнаружены пептидные гормоны (энкефалин, вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин, окситоцин, гипоталамические релизинг-факторы, аргинин-вазотоцин, нейрофизины и другие) и биогенные амины (серотонин, НА, гистамин, ГАМК, таурин, глутамат). Набор пептидов варьирует в зависимости от видовой принадлежности животных. Например, в эпифизе крыс вместо аргинин-вазотоцина представлен аргинин-вазопрессин. В мембранах пинеалоцитов обнаружены α - и β -адренорецепторы (подтипы адренорецепторов), рецепторы дофамина, простагландинов, глутамата, глицина и различных половых гормонов, в том числе эстрогенов, повышающих синтез мелатонина.

Взросший в настоящее время интерес к пинеальной железе обусловлен, прежде всего, выявлением широкого спектра биологической активности ее основного индоламина – мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин), участвующего в регуляции центральной и автономной нервных систем, эндокринных органов и иммунной системы [4, 36, 38]. В конце 60-х гг. XX столетия впервые обнаружили [183] биологически активный продукт в экстрактах бычьих пинеальных желез, который просветлял окраску кожи лягушек за счет

стимулированного им выброса меланина из меланофоров и его инактивации. Выделенный продукт назвали мелатонин. Затем были установлены основные ферменты, участвующие в синтезе этого вещества. Открытие мелатонина послужило мощным стимулом для продолжения исследования эпифиза.

Выделяют два вида мелатонина: экстрапинеальный [28] и синтезируемый в пинеальной железе (80%). Мелатонин выявлен практически во всех участках желудочно-кишечного тракта крыс. Кроме того, один из ферментов синтеза данного индоламина гидроксииндол-О-метилтрансфераза был обнаружен также в кишечнике [28], что подтвердило роль желудочно-кишечного тракта в синтезе мелатонина. Эти данные, а также тот факт, что в энтерохромаффинных клетках содержится около 95% всего эндогенного серотонина - главного предшественника N-ацетил-5-метокситриптамина, позволяют рассматривать этот тип клеток в качестве основного источника мелатонина в организме человека и животных. В желудочно-кишечном тракте у человека мелатонина в 400 раз больше, чем в эпифизе.

Клетки, синтезирующие N-ацетил-5-метокситриптамин, обнаружены в дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте, печени, почках и других органах. Кроме этого экстрапинеальный мелатонин выявлен в тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах. Такое широкое распространение мелатонина отражает его важную роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов.

По своей природе мелатонин - один из индолов, обладающих амфифильными свойствами. Вследствие этого он легко преодолевает тканевые барьеры, проходит через клеточную мембрану, воздействуя на внутриклеточные процессы. Посредством мембранных рецепторов, взаимодействующих с G-белками, мелатонин модулирует состояние внутриклеточных мессенджеров и/или мембранных ионных каналов. Связываясь с цитоплазматическими рецепторами, которые после этого поступают в ядро, мелатонин регулирует экспрессию генов. Показано [13], что эпифиз находится вне гематоэнцефалического барьера, благодаря наличию прямых связей пинеалоцитов с капиллярами (аксоновазальные синапсы). Помимо этого гормоны, синтезируемые в пинеалоцитах, могут секретироваться в полость третьего желудочка, в ликвор.

Эффекты мелатонина реализуются через специализированные рецепторы, обнаруженные во многих образованиях головного мозга независимо от видовой принадлежности животных [59]. Различают мембранные и ядерные рецепторы к мелатонину. Распределение мембранных рецепторов к мелатонину в структурах головного мозга широко варьирует [33, 58]. Выделяют следующие типы мембранных рецепторов к мелатонину: Mel 1a, Mel 1b, Mel 1c. Показано существование рецепторов на нейросекреторных клетках гипоталамуса. Более высокая плотность мембранных рецепторов к мелатонину в NSC, в *area postrema*, спинальном тракте тройничного нерва, а более низкая - в иных ядрах гипоталамуса и таламуса, габенулярном и септальном комплексах, гиппокампальной формации, ядрах бокового обонятельного тракта, в туберальной и передней частях гипофиза, а также в передней и задней стенках мозговых

артерий [59]. Обнаружено присутствие рецепторов к мелатонину в сетчатке глаза, сердце, в иммунокомпетентных клетках, в мембранах гомогената тимуса, сумки Фабрициуса, селезенки (птицы, млекопитающие), Т-хелперах и В-клетках, печени, почках, кишечнике, молочной и половых железах, семявыносящем протоке.

Мелатонин способен влиять на клеточные системы путем изменения процессов межклеточного взаимодействия. В миелоидных клетках, а также в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте у многих видов позвоночных, включая человека, выявлены ядерные рецепторы к мелатонину. Мелатонин – лиганд для ядерных рецепторов: ретиноидные Z-рецепторы (RZR) и ретиноидные орфановые рецепторы (ROR). Ядерный рецептор ROR обнаружен в «классических» элементах фотопериодической системы: в NSC, сетчатке глаза и эпифизе. Мелатонин уменьшает экспрессию RZR/ROR гена, который кодирует 5-липоксигеназу – ключевой фермент аллергических и воспалительных заболеваний. ROR клонировали из РНК (рибонуклеиновая кислота) мозга крыс. У крыс рецепторы семейства ретиноидных орфановых обнаружены преимущественно в сенсорных областях ЦНС. Они включают продукты трех генов: α -ROR, β -ROR, γ -ROR (подтипы ретиноидных орфановых рецепторов).

Один из физиологических эффектов мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов. Кроме того, под действием данного индоламина снижается секреция и других тропных гормонов передней доли гипофиза - кортикотропина, тиротропина, соматотропина [3, 22, 27]. N-ацетил-5-метокситриптамин участвует в механизмах, обеспечивающих лучшую переносимость стрессовых нагрузок (угнетает выброс адренокортикотропного гормона, уменьшая в результате концентрацию кортизола), оказывает седативное, умеренное снотворное действия, снижает чувство тревожности [7, 8]. Высказывают предположения [3, 48] об антидепрессивном, антиамнезическом свойствах мелатонина, показана нормализация сна при применении мелатонина [39], что подтверждается полисомнографической регистрацией и непрерывной актиграфической регистрацией моторной деятельности. Гормон оказывает противосудорожное действие [37] в организме, обладает гипотензивным, гипохолестеринемическим и гипогликемическим эффектами. Кроме того, молекула мелатонина стимулирует высвобождение опиоидных пептидов и обладает иммуномодулирующими [36, 46], репаративными [13] и мощными антиоксидантными свойствами [55, 57]. Механизм антиоксидантного действия связан с тем, что, во-первых, этот индоламин обладает выраженной способностью связывать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов гидроксильные радикалы и экзогенные канцерогены, а во-вторых, он активирует другой фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения - глутатионпероксидазу. Основная направленность такого антиоксидантного действия - защита в первую очередь ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и в меньшей степени протеинов и липидов. Мелатонин является важным эндогенным нейроиммуномодулятором и потенциально иммунотерапевтическим средством. Показано, что он стимулирует выработку цитокинов, интерферона. Так, мелатонин может усиливать иммунную реакцию и корректировать состояние иммунодефицита. В дополнение к гормональным эффектам, как и другие

биогенные амины, мелатонин обладает нейротрансмиттерными функциями. Последние являются важными для функционирования нервной системы - от обеспечения висцеральных эффектов до интегративных функций, таких как поведение, память и обучение. Данный гормон напрямую вовлечен в передачу нервного импульса через синапс. В высоких дозах он снижает функциональную активность коры и подкорковых структур мозга.

Процесс синтеза N-ацетил-5-метокситриптамина подчинен циркадианным колебаниям и зависит от уровня освещенности. Серотонин образуется из триптофана путем его последовательного гидроксирования триптофангидроксилазой. В результате получается 5-гидрокситриптофан, который декарбоксилируется триптофандекарбоксилазой. Далее с помощью серотонин N-ацетилтрансферазы из серотонина образуется N-ацетилсеротонин с последующим образованием N-ацетил-5-метокситриптамина [55].

Серотонин метаболизируется в организме до 5-гидроксииндолуксусной кислоты, которая затем выводится с мочой. Серотонин способен метаболизироваться несколькими путями: прямым O-метилированием с образованием 5-метокситриптамина; окислительным дезаминированием и последующим O-метилированием с образованием 5-окси- и 5-метоксииндолилуксусных кислот; окислительным дезаминированием и последующим O-метилированием с образованием 5-окси- и 5-метокси-триптофолов; N-ацетилированием и последующим O-метилированием с образованием N-ацетилсеротонина и мелатонина. Полагают, что синтез серотонина происходит в светлых пинеалоцитах и контролируется норадренергическими нейронами. Холинергические парасимпатические волокна регулируют высвобождение серотонина из светлых клеток эпифиза и тем самым обеспечивают его доступность для темных пинеалоцитов, в которых также имеет место норадренергическая модуляция образования и секреции мелатонина. Таким образом, синтез N-ацетил-5-метокситриптамина из серотонина происходит именно в темных пинеалоцитах. Необходимым условием образования мелатонина является присутствие ацетилкоэнзима-A и S-аденозилметионина. Первого - как донора ацетильных групп в реакции N-ацетилирования серотонина в N-ацетилсеротонин, катализируемой серотонин N-ацетилтрансферазой, второго - как донора метильных групп в реакции O-метилирования и как фактора, необходимого для активации N-ацетитрансферазы. Активность фермента, катализирующего O-метилирование, остается неизменно высокой на протяжении суток, а активность N-ацетилтрансферазы очень резко - в 10, а то и в 100 раз - возрастает в ночные часы, что указывает на ее главенствующую роль в формировании ночного пика мелатонина. Возможен еще один путь получения мелатонина из метаболита 5-гидрокситриптамина - м е к с а м и н а (5-метокситриптамин). Неацетилированный серотонин, как говорилось выше, дезаминируется моноаминоксидазой и преобразуется в 5-оксииндолуксусную кислоту и 5-окситриптофол. Хроматографический анализ экстрактов эпифиза позволяет заключить, что основными предшественниками N-ацетил-5-метокситриптамина являются

5-гидрокситриптофан,
5-метокситриптамин.

5-гидрокситриптамин,

Синтезируемый гормон не накапливается в эпифизе, а выбрасывается в кровяное русло, а затем в ликвор. В крови гормон связывается с альбумином. Так происходит транспортировка мелатонина и его предотвращение от быстрого распада. Попав к клеткам-мишеням, мелатонин освобождается от комплекса с альбумином и связывается со специфическими мембранными рецепторами; благодаря наличию ОСН₃-группы в пятом положении индольного кольца проникает в ядро клетки-мишени и таким образом воздействует непосредственно на геном. Полагают [12], что до 90% циркулирующего в кровотоке мелатонина метаболизируется в печени благодаря микросомальным цитохромам Р-450 в результате гидроксирования и деметилирования. Образовавшиеся п е ч е н е н и и N-ацетилсеротонин и 6-гидроксимелатонин в виде соответствующих сульфатов и глюкуронидов экскретируются с мочой. Показано, что ночная экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой, измеренная в 08.00 ч, отражает ночное содержание мелатонина в крови, измеренное в 02.00 ч. По содержанию в моче основного метаболита мелатонина можно судить о состоянии мелатонинообразующей функции пинеальной железы. Лишь незначительная часть мелатонина (около 10%) экскретируется в неизменном состоянии.

Процесс метаболизма мелатонина происходит также в головном мозге с образованием N¹-ацетил-N²-формил-5-метоксикинурамина, трансформирующегося в N¹-ацетил-5-метоксикинурамин. Последний обеспечивает защиту нервных клеток от перекисного окисления липидов и нейротоксинов [36] и независимо от исходного соединения эффективно участвует в поддержании митохондриального баланса как в норме, так и при патологии [55].

Особенностью продукции мелатонина эпифизом является выраженная суточная цикличность с пиками в ночное время. Концентрация мелатонина днем составляет 1–3 пг/мл. Максимум ночной секреции этого индоламина приходится на 02.00 ч ночи [20, 21] и составляет у человека 42–75 пг/мл. Увеличение уровня мелатонина в ночное время обнаружено в спинномозговой, овариальной, фолликулярной, семенной и амниотической жидкостях, а также в слюне, молоке и в жидкости передней камеры глаза. Показано, что в ночное время суток в сыворотке крови человека концентрация мелатонина возрастает примерно в 30 раз [24]. Даже кратковременное освещение (силой 0.1–1.0 лк) подавляет процесс синтеза данного биогенного амина независимо от пола и от того, какой образ жизни ведет животное - дневной, ночной или сумеречный. Это обусловлено в разное время суток повышением или понижением активности ферментов, участвующих в синтезе мелатонина. Влияние светового потока на синтез мелатонина зависит от многих физических составляющих - длины волны, мощности светового потока и даже спектра. Показано, например, что световые импульсы с длиной волны 1 мс эффективно подавляют синтез мелатонина, однако при этом отмечаются видовые различия. Так, для белых крыс достаточно 0.0005 мВ/см² мощности светового потока, чтобы снизить продукцию мелатонина, в то время как для земляных белок для достижения подобного эффекта

уровень светового облучения должен быть не меньше 1850 мВ/см^2 [52]. Известно, что биосинтез мелатонина в большей мере зависит от спектрального состава светового потока и что степень этого влияния возрастает с уменьшением длины волны: ни инфракрасный, ни красный свет на мелатонинообразующую функцию эпифиза практически не влияют. Под влиянием желтого света она, хоть и слабо, но все же меняется, зеленый вызывает заметное уменьшение продукции мелатонина, а голубой - оказывает сильное влияние. Преобладание зеленого и голубого спектров объясняет максимальное снижение концентрации индоламина в полдень и летний всплеск гормональной активности половых желез у многих млекопитающих: голубой и зеленый подавляют мелатонинообразующую функцию эпифиза. Так, для подавления секреции мелатонина у хомяков наиболее эффективен голубой свет. На крыс эффективнее всего действует белый свет в сочетании с зеленым, голубым и красным. Однако красный свет не может расцениваться как абсолютно индифферентный по отношению к синтезу мелатонина. Показано, что длительное облучение красным светом тоже подавляет синтез мелатонина [21]. Выявлено угнетающее влияние на продукцию мелатонина также и электромагнитных полей, никотина, алкоголя, кофе, многих фармакологических средств (допамин, бензодиазепины, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция).

Мелатонин – основной компонент пейсмекерной системы организма. Он принимает участие в создании и корректировке циркадианного и циркануального ритмов, осуществляет их синхронизацию с циклом «свет-темнота». Этот эффект эпифизарного гормона опосредован его воздействием на центральный водитель суточных ритмов – *NSC* гипоталамуса, непосредственным воздействием на клетки, а также путем изменения секреции других гормонов и биологически активных веществ. Мелатонин считают водителем ритма многих желез внутренней секреции. В рамках поддержания циркадианного ритма организма мелатонин контролирует цикл «сон–бодрствование» [40, 60], суточные изменения локомоторной активности, температуры тела.

Образование мелатонина подчинено сезонной периодичности. В весенние месяцы (удлинение светового дня) синтез гормона падает, а осенью (укорочение светового дня) наблюдается обратная картина. Кривая суточной выработки мелатонина у дневных и ночных животных имеет сходный профиль, хотя и существуют определенные видовые отличия. Нельзя забывать и о влиянии ряда экзогенных и эндогенных факторов. В случае инверсии светового режима, спустя несколько суток, извращается и суточная динамика плазменного уровня гормона. У человека после наступления темноты содержание мелатонина нарастает постепенно, достигая своего максимума в середине темной фазы суток [20, 21]. С изменением длины светового дня меняется характер формирования ночного пика этого гормона, что, как считается, и обеспечивает формирование сезонных ритмов.

Нарушения суточного ритма секреции мелатонина приводят к значительным изменениям в высшей нервной деятельности: различным видам нарушения сна, дисфории, раздражительности, нарушению памяти и способности концентрировать внимание, к вегетативной дисфункции, депрессивным расстройствам, а также к возникновению различных психических заболеваний (например, эндогенная депрессия). Установлено, что не только биологические и физиологические процессы, но и динамика психической

деятельности, в том числе и эмоциональных состояний, подвержены закономерным колебаниям [17]. Психологические ритмы могут быть систематизированы в тех же диапазонах, что и биологические. Известно, что в пасмурные осенние дни у многих людей возникает синдром зимней депрессии, сезонного расстройства или сезонной аффективной болезни, сопровождающейся психическими нарушениями и приводящей иногда к суициду. Синдром сезонного расстройства представляет собой комплекс нарушений, проявляющихся в определенный сезон (чаще всего зимой): повышенная утомляемость, избыточный сон, депрессия, рост аппетита, тяга к сладостям. Теоретически он должен быть обусловлен замедлением метаболизма, так как указанные проявления способствуют сохранению энергии. Однако на практике у страдающих этим синдромом скорость метаболизма, наоборот, повышена. Лечение светом, эффективное в данном случае, замедляет метаболизм [15]. Причина сезонной аффективной болезни – смещение во времени пика секреции мелатонина, т.е. фазовая нестабильность, выявление недостаточного количества этого гормона, оказывающего выраженное влияние на эмоциональную сферу человека. Болезнь обусловлена фазовым рассогласованием циркадианных ритмов в организме. Ускорение хода «эндогенных часов» одних функций по отношению к другим, сохраняющим нормальную периодичность, создает предпосылки для фазового рассогласования эндогенных биоритмов с внешними датчиками времени. При этом страдают амплитудные и временные параметры секреции N-ацетил-5-метокситриптамина. Так, при депрессии обнаруживают крайне низкий уровень мелатонина. Причем ритм выделения гормона сильно нарушен. Пик его производства приходится на время от рассвета до полдня вместо обычных 02.00 ч ночи. У больных с маниакально-депрессивным синдромом, наоборот, могут обнаруживаться чрезмерно высокие уровни этого гормона. Они сверхчувствительны к свету даже в период затихания болезненного процесса.

Снижение пиков секреции мелатонина у человека можно выявить по мере старения [9], что влечет многочисленные последствия для нейроэндокринной системы, главным образом в связи с репродуктивными функциями и реакциями на стресс, а также для иммунной системы, канцерогенеза и регуляции циркадианных ритмов. У грызунов удаление железы приводит к сокращению длительности жизни, а пересадка им эпифиза – к способности дольше жить (на 20–30%) [52]. Показано, что у пожилых и старых людей при приступах головной боли (разного патогенеза) падает уровень ночного синтеза мелатонина. У больных ишемической болезнью сердца уровень продукции мелатонина ночью уменьшается, особенно он становится низким во время приступа стенокардии. С другой стороны, при ортостатической гипотонии наблюдается повышение уровня экскреции мелатонина с мочой. Известно, что под влиянием мелатонина повышается содержание ГАМК и снижается содержание серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Эпифиз, как и другие отделы мозга, с возрастом теряет способность увеличивать число адренорецепторов в ответ на адренергическую депривацию. При старении снижается не только чувствительность [Эпифиза] к норадренергической стимуляции, но и эффективность самой стимуляции [16, 52]. В pineальном органе [людей пожилого возраста и пациентов с болезнями Альцгеймера, Паркинсона аксоны от верхнего шейного симпатического ганглия (ВШГ) имеют признаки дегенерации, что указывает на

патогенетическую роль мелатонина при различных заболеваниях соматической и автономной нервной систем. Отмечено, что пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера, имеют низкий уровень мелатонина и повышенное содержание свободных радикалов, что может приводить к разрушению нервных клеток. В литературе обсуждается возможная роль эпифиза в противоопухолевой резистентности организма. Показано, что активизирование функции пинеальной железы или введение мелатонина сокращают число случаев возникновения и развития опухолей, в то время как пинеалэктомия стимулирует рост опухолей [24-26, 51]. Таким образом, мелатонин представляет несомненный интерес как потенциальное средство борьбы с опухолевым ростом.

Информация об изменении освещенности распространяется в ЦНС сложными путями. Она поступает в организм через световоспринимающие рецепторы. У разных животных расположение этих рецепторов существенно отличается. У рыб, амфибий и рептилий фоторецептором является непосредственно эпифиз, у птиц он расположен в гипоталамо-гипофизарном тракте, а у млекопитающих информация об изменении освещенности поступает в организм через сетчатку глаза. Обнаружено, что отходящие от сетчатки пути имеют переключения в *NSC* (главный зрительный тракт, верхние и нижние добавочные тракты и ретино-гипоталамический тракт). Отмечена принципиальная возможность участия всех перечисленных выше нервных путей в передаче информации об изменении освещенности. Наиболее высока вероятность передачи поступающей информации извне по немиелинизированным волокнам (коллатерали больших миелинизированных аксонов ганглиозных клеток сетчатки) ретино-гипоталамического тракта. Принимая во внимание большой латентный период ответов в *NSC*, исследователи не исключают возможность существования и других путей передачи ретинальных импульсов. Предполагают [38, 41], что существует полисинаптическая цепочка передачи световой информации: сетчатка – латеральные коленчатые тела – супрахиазматические ядра. Выделяют геникуло-гипоталамический тракт – путь передачи световой информации от сетчатки через коленчатые ядра к *NSC*. Данный путь содержит нейропептид Y-ергические волокна в отличие от ретино-гипоталамического, в состав которого входят глутаматергические волокна. С помощью геникуло-гипоталамического тракта супрахиазматические ядра могут получать модулирующие сигналы от других сенсорных и моторных систем организма, тогда как по ретино-гипоталамическому тракту, как было отмечено выше, поступает информация об освещенности окружающей среды [18]. Это показано в экспериментах с разрушением всех перечисленных выше путей, кроме ретино-гипоталамического тракта, которое не отразилось на динамике циркадианных ритмов организма [6, 54]. Установлено [45], что у грызунов ретино-гипоталамический путь делится на различные по морфо-функциональной организации медиальный и латеральный пучки. Первый следует в *NSC* и прилегающие структуры (передний гипоталамус и ретрохиазматическая область), а второй – из верхневисочных квадрантов сетчатки в латеральную преоптическую зону. Причем медиальный в сравнении с латеральным гипоталамусом продуцирует большее разнообразие нейропептидов. У человека медиальные волокна ретино-гипоталамического пути иннервируют вентральную часть *NSC* по всей длине, однако плотность терминалей постепенно уменьшается от

передних отделов к задним. Медиальные волокна данного пути в *NSC* контактируют преимущественно с «нейротензиновыми» и вазоактивными кишечными пептидами, а также изредка с вазопрессинергическими нейронами, локализованными в вентральной части *NSC*. Обнаружено незначительное число проекций волокон ретино-гипоталамического пути в каудальной части *NSC* и передневентральной части гипоталамуса. Латеральные проекции следуют к *NSC* через вентральную часть вентромедиального супраоптического ядра и латеральную область, которая, как известно, содержит центры голода, ярости, удовольствия. Благодаря связям передних отделов паравентрикулярной зоны и *NSC* с перивентрикулярными полями, паравентрикулярными ядрами (*NPV*, *nucleus paraventricularis*), ростральными частями аркуатных ядер, вентромедиальными, дорсомедиальными, медиобазальными ядрами, а также разнообразным экстрагипоталамическим связям афферентные сигналы из ретино-гипоталамического пути распространяются по всему гипоталамусу [45]. Через эти связи подавляется секреция мелатонина в эпифизе.

Помимо этого продемонстрировано, что разрушение клеток области *subcoeruleus* катастрофически отражается не только на циркадианном контроле функций организма, но и на характере синтеза мелатонина [10, 11, 54, 56]. Таким образом, после деструкции области *subcoeruleus* изменяется слаженная работа фотопериодической системы организма, в частности, функциональное состояние эпифиза, основного продуцента мелатонина в головном мозге, что является одним из основных механизмов изменения контроля биологических ритмов.

Информация об изменении освещенности от *NSC* гипоталамуса по нисходящим путям к боковым рогам грудных сегментов спинного мозга (интермедиолатеральные столбы) направляется к ВШГ, который в свою очередь обеспечивает симпатическую иннервацию пинеальной железы [6]. Основной контроль образования гормонов в шишковидном теле осуществляют норадренергические симпатические нервы, поступающие от верхних шейных симпатических ганглиев. Симпатические нервные волокна из правого и левого верхних шейных симпатических ганглиев проникают в эпифиз вместе с сосудами из мягкой мозговой оболочки. Некоторые исследователи полагают, что в мягкой мозговой оболочке, прилегающей к заднему отделу эпифиза, имеется симпатический узел – *ganglion conarii*. От последнего симпатические волокна проникают в пинеальную железу, образуя шишковидный нерв – *nervus pinealis*. В настоящее время можно с уверенностью говорить, по крайней мере, о двух типах нервных волокон, проникающих в эпифиз: периферических (симпатических) и центральных.

Кровоснабжение эпифиза осуществляется ветвями передней, средней и задней мозговых артерий. Последние распадаются на множество капилляров органа с образованием кровеносной сети, характеризующейся большим количеством анастомозов. Отведение крови от пинеальной железы осуществляется частично в систему большой мозговой вены Галена, некоторое количество ее поступает в вены сосудистого сплетения III желудочка.

Нейротрансмиттером, регулирующим повышение ночной активности биосинтеза мелатонина в пинеальной железе, является НА. Последний усиленно вырабатывается в

темное время суток окончаниями симпатических нервов и активизирует β -адренорецепторы пинеальной железы и в меньшей степени α -адренорецепторы. Во второй половине ночи у дневных животных и человека существенно повышается чувствительность и растет плотность β -адренорецепторов пинеалоцитов. В условиях уменьшенного выделения НА из симпатических нервов возможно возрастание уровня синтеза мелатонина [283], что указывает на возможную роль неадренергической иннервации в регуляции функций шишковидного тела на воздействия стрессоров. Роль неадренергической иннервации в функциональной регуляции пинеалоцитов слабо изучена. В условиях темноты у млекопитающих НА, высвобождаясь из симпатических терминалей и связываясь с β -адренорецепторами на наружной мембране пинеалоцитов, обуславливает возрастание активности внутриклеточной аденилатциклазы, что влечет за собой увеличение продукции ц-АМФ и активацию ц-АМФ-зависимой протеинкиназы. Протеинкиназа активирует специфический Gs-белок, который стимулирует транскрипцию гена, кодирующего N-ацетилтрансферазу (синтез матричной РНК). Увеличение синтеза мелатонина прямо пропорционально активации фермента серотонин N-ацетилтрансферазы. При возрастании количества фермента в пинеалоцитах интенсифицируется процесс превращения серотонина в мелатонин.

Симпатические нервы, отходящие от ВШГ, кроме адренергических включают и нейропептид Y-содержащие волокна. Наряду с хорошо обоснованной симпатической иннервацией для эпифиза некоторых видов млекопитающих (кролики, обезьяны) показано существование и парасимпатического входа. Однако общепринято, что передача информации об изменении освещенности происходит именно по симпатическим адренергическим нервным волокнам. Известно [35], что процедура повреждения любого звена пути от NSC к эпифизу приводит к тем же последствиям, что и удаление самой железы. Происходит снижение ночной секреции мелатонина, что вызывает распад циркадианного ритма на отдельные ультрадианные составляющие. Вследствие этого развиваются разнообразные патологические процессы, в терапии которых целесообразно учитывать обозначенные выше физиологические и биохимические закономерности.

Литература

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. – 2006. - Т. 14, № 4. - С. 269-273.
2. Антипенко А.А., Дегтярев Ю.Г., Казбанов В.В., Песоцкая Я.А., Спринджук М.В., Ярош Н.В., Рожнова Л.Э., Цвикевич В.В., Семак И.В., Кульчицкий В.А. Нарушение циркадианных механизмов контроля ноцицептивных рефлексов после экстирпации верхних шейных симпатических ганглиев у крыс // Новости медико-биологических наук (News of Biomedical Sciences). – 2004. – № 4. – С. 30–33.
3. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? // Эксперим. и клин. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 74–79.

4. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Место гиппокампа в биоритмической организации поведения // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32, № 1. – С. 79-95.
5. Бейер Э.В., Арушанян Э.Б., Титенок А.Л., Алферов В.В. Влияние повреждения дорсального гиппокампа на хронобиологические проявления депрессивного и антидепрессивного эффектов у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – № 3. – С. 9-12.
6. Заморский И.И., Мыслицкий В.Ф., Пишак В.П. Латеральное ядро перегородки мозга: морфологическая и функциональная организация, роль в формировании хроноритмов // Успехи физиол. наук. - 1998. - Т. 29, № 2. - С. 68-87.
7. Ковальзон В.М. Человек и его здоровье. Мелатонин – без чудес // Природа. – 2004. - № 2. - С. 24–26.
8. Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин и сон // В кн.: Мелатонин в норме и патологии. – М., 2004. – С. 182–197.
9. Комаров Ф.И., Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. Мелатонин и биоритмы организма // Хронобиология и хрономедицина. - М.: Триада-Х, 2000. – С. 82–90.
10. Кульчицкий В.А., Антипенко А.А., Пашкевич С.Г., Дегтярев Ю.Г. Проблема восстановления функций системы контроля суточных ритмов организма при деструкции нейронов ствола головного мозга // Вестник Фонда фундаментальных исследований НАН Беларуси. – 2006. – № 1. – С. 81–87.
11. Кульчицкий В.А., Антипенко А.А., Пашкевич С.Г., Чичкан Д.Н., Песоцкая Я.А. Проблема пластичности в нервных сетях ствола головного мозга в норме и при патологии // Наука и инновации. – 2005. – № 9. – С. 35–41.
12. Левин Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии // Русс. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 498–500.
13. Лысенко А.С., Редькин Ю.В. Роль эпифиза в защите организма от повреждений // Успехи физиол. наук. - 2003. - Т. 34, № 4. - С. 26-36.
14. Михайлов Б.В. Проблема депрессий в общесоматической практике // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 22–27.
15. Улащик В.С. Биологические ритмы и хронотерапия // Мед. новости. - 1996. - № 2. - С. 2-8.
16. Хавинсон В.Х., Голубев А.Г. Старение эпифиза // Успехи геронтологии. – 2002. - Т. 3, вып. 9. - С. 259.
17. Чижевский А.Л. Космический пульс жизни: Земля в объятиях Солнца. Гелиотараксия. – М.: Наука, 1995. – 112 с.
18. Abrahamson E.E., Moore R.Y. Lesions of suprachiasmatic nucleus efferents selectively affect rest-activity rhythm // Mol. Cell Endocrinol. – 2006. – Vol. 252, № 1-2. – P. 46–56.
19. Arendt J. Does melatonin improve sleep? Efficacy of melatonin // BMJ. – 2006. – Vol. 332, № 7540. – P. 550.
20. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhythms. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 291–303.
21. Arendt J., Skene D.J. Melatonin as a chronobiotic // Sleep Med. Rev. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 25–39.

22. Barrenetxe J., Delagrangre P., Martinez J.A. Physiological and metabolic functions of melatonin // *J. Physiol. Biochem.* – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 61–72.
23. Barrett T., Kent S., Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 66, № 6. – P. 467–476.
24. Bartsch C., Bartsch H., Karasek M. Melatonin in clinical oncology // *Neuroendocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 30–38.
25. Blask D.E., Dauchy R.T., Sauer L.A. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 179–188.
26. Blask D.E., Sauer L.A., Dauchy R.T. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 113–132.
27. Boutina J.A., Audinot V., Ferry G., Delagrangre Ph. Molecular tools to study melatonin pathways and actions // *Trends in Pharmacological Sciences.* – 2005. – Vol. 26, Issue 8. – P. 412–419.
28. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47, № 10. – P. 2336–2348.
29. Buijs R.M., Wortel J., Van Heerikhuijze J.J., Feenstra M.G., Ter Horst G.J., Romijn H.J., Kalsbeek A. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway // *Eur. J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 11, № 5. – P. 1535–1544.
30. Chiquet C., Dkhissi-Benyahya O., Cooper H.M., Claustrat B., Denis P. The eye and circadian rhythms // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 659–671.
31. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin // *Sleep Med. Rev.* – 2005. – Vol. 9, Issues 1. – P. 11–24.
32. Dalton E.J., Rotondi D., Levitan R.D., Kennedy S.H., Brown G.M. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2000. – Vol. 25, № 1. – P. 48–52.
33. Dubocovich M.L., Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals // *Endocrine.* – 2005. – № 27. – P. 101–103.
34. Engel L., Lorenzkowski V., Langer C., Rohleder N., Spessert R. The photoperiod entrains the molecular clock of the rat pineal // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 21, № 8. – P. 2297–2304.
35. Gonzalez J.A., Dyball R.E. Pinealectomy reduces optic nerve but not intergeniculate leaflet input to the suprachiasmatic nucleus at night // *J. Neuroendocrinol.* – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 146–153.
36. Guerrero J.M., Reiter R.J. Melatonin-immune system relationships // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 167–179.
37. Gupta Y.K., Gupta M., Kohli K. Neuroprotective role of melatonin in oxidative stress vulnerable brain // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 47, № 4. – P. 373–386.
38. Halberg F. Chronobiology: methodological problems // *Acta. Med. Rom.* – 1980. – № 18. – P. 399–440.

39. Herxheimer A. Does melatonin help people sleep? // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332, № 7538. – P. 373–374.
40. Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 21, Suppl. 2. – P. 24S–27S.
41. Kennaway D.J., Moyer R.W., Voultzios A., Varcoe T.J. Serotonin, excitatory amino acids and the photic control of melatonin rhythms and SCN c-FOS in the rat // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 897, № 1-2. – P. 36–43.
42. Koulchitsky S.V., Kulchitsky V.A. Central and peripheral mechanisms of nociceptive reflexes in conditions of acute phase reaction // *Proc. Natl. Sci. Counc. ROC (B)*. – 2001. – Vol. 25. – P. 197–213.
43. Koulchitsky S.V., Kulchitsky V.A. Neurons of the nucleus tractus solitarii and caudal ventral medulla are involved in the interaction between the circadian and nociceptive systems at different day times // *Abstracts, determinants of vigilance: interection between the sleep and circadian systems, ft. lauderdale, oct. 19–22, 1999 / APS*. – Ft. Lauderdale, 1999. – P. 45.
44. Krout K.E., Kawano J., Mettenleiter T.C., Loewy A.D. CNS inputs to the suprachiasmatic nucleus of the rat // *Neuroscience*. – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 73–92.
45. Leak R.K., Moore R.Y. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons // *J. Comp. Neurol.* – 2001. – Vol. 433, № 3. – P. 312–334.
46. Macchi M.M., Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin // *Front Neuroendocrinol.* – 2004. – Vol. 25, № 3-4. – P. 177–195.
47. Moore R.Y., Speh J.C. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus // *Brain Res.* – 2004. – Vol. 1010, № 1-2. – P. 169–173.
48. Pawlikowski M., Winczyk K., Karasek M. Oncostatic action of melatonin: facts and question marks // *Neuroendocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 24–29.
49. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // *Biol. Signals Recept.* – 2000. – Vol. 9, № 3-4. – P. 203–212.
50. Piggins H.D., Loudon A. Circadian biology: clocks within clocks // *Curr. Biol.* – 2005. – Vol. 15, № 12. – P. R 455–457.
51. Reiter R.J. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin // *J. Pineal Res.* – 2004. – Vol. 37, № 3. – P. 213–214.
52. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 273–285.
53. Roenneberg T., Merrow M. Circadian systems: different levels of complexity // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2001. – Vol. 356, № 1415. – P. 1687–1696.
54. Schultz T.F., Kay S.A. Circadian clocks in daily and seasonal control of development // *Science*. – 2003. – Vol. 301, № 5631. – P. 326–328.
55. Semak I., Naumova M., Korik E., Terekhov V., Wortsman J., Slominski A. A novel metabolic pathway of melatonin: oxidation by cytochrome C // *Biochemistry*. – 2005. – Vol. 44, № 26. – P. 9300–9307.
56. Simpson K.L., Waterhouse B.D., Lin R.C. Characterization of neurochemically specific projections from the locus coeruleus with respect to somatosensory-related barrels // *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* – 2006. – Vol. 288, № 2. – P. 166–173.

57. Siu A.W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M., Tan D.X., Reiter R.J. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 101–109.
 58. Stewart L.S., Leung L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold // *Epilepsia.* – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 473–480.
 59. von Gall C., Stehle J.H., Weaver D.R. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction // *Cell Tissue Res.* – 2002. – Vol. 309, № 1. – P. 151–162.
- Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management // *CNS Drugs.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 311–328.