

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХРОНОРИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГОМЕОСТАЗА

В.П. Пишак, Р.Е. Булык, М.И. Кривчанская, О.В. Пишак

Большинство физиологических процессов у всех живых организмов ритмичны. Изучение системы хронобиологической регуляции показало, что одним из главных звеньев фотопериодической системы, наряду с супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, являются шишковидная железа и ее основной гормон мелатонин. Накопленный уровень знаний о роли шишковидной железы в хронобиологической системе позволил, пользуясь достижениями молекулярной биологии, разработать комплекс пептидных регуляторов. В данной работе изложены сведения о биологических эффектах эпителина и эпителина.

Ключевые слова: шишковидная железа, эпителин, эпителин.

THE ROLE OF REGULATORY PEPTIDES FROM PINEAL GLAND IN CIRCADIAN AND HOMEOSTATIC REGULATION

V.P. Pyshak, R.Y. Bulyk, M.I. Kryvchanska, O.V. Pyshak

Most physiological processes in all living organisms are circadian. The study of circadian regulation system showed that one of the main links of photoperiodic system, along with hypothalamic suprachiasmatic nuclei, is pineal gland or its hormone melatonin. Now that the role of pineal gland in the circadian system has been sufficiently described, it has become possible to develop a complex of peptide regulators using the achievements of molecular biology. In this work we would like to present the results of studying the biological effect of Epithalamin and Epithalon.

Key words: pineal gland, epithalamin, epithalon.

Биологические ритмы продолжают будоражить умы научной общественности мира. Свидетельство тому признание Американской ассоциацией развития науки (AAAS) уже в начале XXI столетия исследования молекулярных основ биологических часов вторыми по значимости после работ физиков, ка-

сающихся темпов развития Вселенной. Это подтверждается и присуждением американским генетикам и хронобиологам J.C. Hall, M. Rosbash et M. Young высшей научной признательности – лауреатов Нобелевской премии-2017 за исследования механизма работы внутренних часов в живых организмах.

Среди органов, причастных к биоритмической организации, особое место занимает шишковидная железа – «солнечные часы организма», по меткому выражению выдающегося российского геронтолога и хронобиолога В.Н. Анисимова [1, с. 336].

И если завершившаяся программа исследования «Генома человека» увенчалась раскрытием основных циркадианных «часовых» генов (*Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal/Mop3, Tim* и др.), то протеомика шишковидной железы требует углубленного исследования. В 2016 г. впервые раскрыт глобальный протеомный профиль эпифиза человека [46, с. 3622]. В этом исследовании идентифицировано в шишковидной железе 5874 белков, из которых 5820 впервые. Характерно, что 1136 из них содержат сигнальный домен, что указывает на секреторную природу этих белков.

Развитие представлений о роли пептидных биорегуляторов расширило понимание механизмов химических процессов жизнедеятельности и позволило разработать новые подходы к коррекции гомеостатических нарушений [24, с. 10].

Пептидные регуляторы – это нейропептиды, гормоны и цитокины общим числом несколько сотен [14, с. 25], которые выделяют интерлейкины, хемокины, факторы роста и другие молекулы [41, с. 50]. Нейропептиды появились еще у первых многоклеточных [53, с. 2028].

Впервые пептидные биорегуляторы были обнаружены и выделены в начале 70-х гг. XX в. В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном из гипоталамической области мозга, шишковидной железы, тимуса, а вскоре из сосудистой стенки. К настоящему времени эти соединения идентифицированы практически во всех тканях и органах [35, с. 17]. Они представляют собой комплекс регуляторных пептидов с молекулярной массой от 2 до 10 кД. В ткани шишковидной железы выявлена секреция различных биологически активных веществ: хромогранин А, фактор транскрипции pCREB, родственник гену кальцитонина,

и регуляторные нейропептиды BUN CGRP (calcitonin gene related peptide) [19, с. 131], нейропептид Y, нейрокинин А, нейропептид К, которые содержатся в аксонах верхних шейных ганглиев; субстанция Р, производные ганглия тройничного нерва. На поверхности пинеалоцитов локализуются энкефалин и эндорфин; присутствует иммунореактивность на аргинин-вазопрессин и аргинин-вазотонин. Из ткани эпифиза выделены фактор высвобождения гонадотропинов, фактор роста фибробластов, фактор роста нервов, натрийуретический пептид типа С и др. [35, с. 43].

Таким образом анализ литературных данных свидетельствует о важной роли шишковидной железы в поддержании гомеостаза организма. Она продуцирует не только индолы (серотонин и мелатонин), но и вещества полипептидной природы. Полагают, что именно они являются истинными гормонами шишковидной железы. Так, выделен пептид, обладающий антигонадотропной активностью, с молекулярной массой от 1000 до 3000 кД. Другие указывают на существенную роль аргинин-вазотонина. Выявленные в этом органе пептиды составляют важную часть сигнальных молекул, обеспечивающих работу шишковидной железы. Полагают, что секреция эпифизарных пептидов осуществляется путем экзоцитоза.

Выделенные из ткани шишковидной железы пептиды проявляют сходные с мелатонином эффекты. Они повышают функциональную активность вилочковой железы, нормализуют ряд нарушений углеводного и жирового обмена, обладают антиоксидантными свойствами [13, с. 70].

В Санкт-Петербургском государственном университете на кафедре общей физиологии НИИ физиологии им. А.А. Ухтомского более 30 лет проводятся экспериментальные исследования по выделению, идентификации и оценке роли пептидов эпифиза в регуляции физиологических функций. Показано, что эпифизарные факторы пептидной природы включаются в сложную цепь взаимосвязанных механизмов регуляции поведения, заботы о потомстве и др. [13, с. 68].

Обосновано активирующее влияние пептидов эпифиза на лактопоз при интраназальном применении. Это свидетельствует об опосредованном через окситоцинергическую систему их

стимулирующего действия на секреторные процессы в молочной железе и выведение молока [20, с. 1352].

Все пептиды и белковые вещества шишковидной железы могут быть разделены на три группы [47, с. 115]:

1. Вещества, синтезируемые экстрапинеально, но выявляемые в шишковидной железе (в нервных аксонах, связывающих орган с различными отделами головного мозга).

2. Вещества, синтезируемые экстрапинеально, но поддающиеся захвату шишковидной железой из общей циркуляции.

3. Вещества, синтезируемые в самих пинеалоцитах.

В шишковидной железе содержится большое количество предшественников, которые, подвергаясь воздействию соответствующих ферментов, превращаются в пептиды с различным механизмом действия.

Существенный интерес представляют препараты, способные повышать уровень эндогенного мелатонина. К ним относятся пептидные биорегуляторы шишковидной железы, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН: эпиталамин – фармакопейный пептидный препарат шишковидной железы; эпиталон – тетрапептид (Ala-Glu-Asp-Gly), синтезированный на основе аминокислотного анализа эпиталамина [36, с. 254]; пинолин – пептидный препарат шишковидной железы (Glu-Asp-Arg). Благодаря разноплановым экспериментальным и клиническим работам исследовательских коллективов лабораторий акад. В.Н. Анисимова, проф. Э.Б. Арушаняна, проф. Л.А. Бондаренко, акад. Г.М. Бутенко, акад. О.В. Коркушко, проф. С.И. Рапопорта, акад. В.Х. Хавинсона, проф. В.Б. Шатило из числа пептидных регуляторов шишковидной железы наиболее полно освещена биологическая роль эпиталамина и эпиталона.

Эпиталамин – фармакопейный комплексный пептидный препарат шишковидной железы и один из первых пептидных препаратов, популяризированных в медицинской практике. Это комплекс полипептидов с молекулярной массой 1-10 кД, выделенный из эпифиза, не содержащий мелатонина [8, с. 441; 30, с. 31; 38, с. 81]. Препарат оказывает стимулирующее влияние на функциональное состояние пинеалоцитов, что проявляется по-

вышением их мелатонинообразующей функции [21, с. 46]. В ряде экспериментальных работ отмечен геропротекторный эффект эпیتالамина: восстановление возрастных нарушений нейроэндокринной регуляции, иммунитета, углеводного и липидного обменов, циклической функции яичников, утраченного репродуктивного потенциала [35, с. 145; 49, с. 41; 52, с. 233].

Показано благоприятное влияние периодического введения эпیتالамина на развитие нефатальных кардиоваскулярных заболеваний у пожилых людей [5, с. 14; 22, с. 24; 26, с. 97].

Э.Б. Арушанян и др. (1988), изучая препарат из эпیتالамоепифизарной области мозга (эпیتالамин), пришли к заключению, что эпифизарные пептиды участвуют в поддержании гомеостатического равновесия в организме за счет стабилизации ритмических процессов разного периода.

Эпیتالамин увеличивает на 31% среднюю продолжительность жизни самок мышей C3A/Sn, стимулирует ночной синтез и секрецию мелатонина у молодых и старых крыс [2, с.3; 44, с. 322] и только у старых обезьян [29, с.124].

О.В. Коркушко и др. [21, с. 68] также подтверждают положительное влияние пептидных препаратов шишковидной железы на стареющий организм. При низкой функциональной активности пинеалоцитов эпیتالамин стимулировал эндогенный синтез мелатонина: концентрация гормона в плазме крови существенно возрастала в темный период суток. В условиях сохраненной мелатонинообразующей функции эпифиза этот пептид не влиял на синтез эндогенного мелатонина [22, с. 24].

Эпیتالамину свойствен длительный эффект действия. Повышенная активность пинеалоцитов сохранялась до 72 ч после разового введения препарата. Функциональный эффект подтвердился расширением канальцев гранулярного и агранулярного эндоплазматического ретикулаума [11, с. 579].

Светооптические и электронно-микроскопические исследования шишковидной железы у старых мышей линии CBA [10, с. 602] показали, что через 24 ч после введения эпیتالамина в дозе 2,5 мг активируются все внутриклеточные системы пинеалоцитов: клетки становятся оптически светлыми с большим количеством вакуолей, происходит гидратация цитоплазмы, расширение канальцев гладкого и гранулярного эндоплазмати-

ческого ретикулаума, увеличивается число митохондрий, усиливаются процессы эндо- и экзоцитоза.

Г.М. Бутенко и др. (2002), исследуя влияние эпیتالамина на функции иммунной и эндокринной систем, заключают положительный модулирующий эффект на большинство иммунологических показателей у пожилых больных: увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов, усиление антителообразования и функциональной активности нейтрофилов. Кроме того, повышалась концентрация мелатонина, к которому найдены рецепторы на эпителиальных клетках тимуса и CD4⁺-лимфоцитах. Пептидный фактор эпифиза оказывал нормализующее влияние на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников и модулирующее действие на функциональное состояние половых желез [9, с. 468].

Длительное введение эпیتالамина способствует повышению в крови титра тимического сывороточного фактора и концентрации мелатонина с 65,9±17,2 до 150,5±28,6 пмоль/л [25, с. 19]. Восстанавливается нарушенная сезонная чувствительность стромы тимуса к ингибирующему влиянию кортикостерона *in vitro*. Пептиды эпифиза имеют синхронизирующее влияние на функции тимуса и костного мозга [25, с. 28].

Эпیتالон. На основании аминокислотного анализа эпیتالамина сконструирован и синтезирован тетрапептид эпیتالон (Ala-Gla-Asp-Gly) молекулярной массой 390,35 Д [50, с. 252; 51, с. 46].

Эпیتالон увеличивает среднюю и максимальную продолжительность жизни, замедляет старение репродуктивной функции у мышей CBA и обладает антиоксидантными свойствами [49, с. 45]. Тетрапептид восстанавливает ритм секреции мелатонина у старых обезьян [50, с. 253]. С целью понимания биологического действия мелатонина и пептидов шишковидной железы в тканях и выявления генов-мишеней проведено многоцентровое исследование специфического эффекта эпیتالона на экспрессию генов в сердце мышей [18, с. 345]. Путем транспликтивной гибридизации микрочипов, содержащих 15247 клонов кДНК, с образцами ткани сердца под воздействием эпیتالона выявлено 242 клонов, из них в сторону увеличения 194 клон и уменьшения 48 клонов с более чем двукратным изменением

уровня экспрессии. Изменения касались преимущественно генов, контролирующих рибосомальные белки.

Полученные результаты согласуются с обоснованием молекулярного механизма циркадианного ритма.

H.G. Schweiger (1987), описывая трансмембранную модель, постулирует существование одного или нескольких ответственных за циркадианный ритм белков, закодированных геном ядра и транслируемых рибосомам 80S [54, с. 175].

Другое крупномасштабное исследование влияния мелатонина и эпیتالона на экспрессию генов в головном мозге мышей (16 897 транскриптов) позволило выявить индивидуальные и общие эффекты их воздействия на гены-мишени, физиологически связанные с клеточным циклом, апоптозом, биосинтезом, процессингом и транспортом нуклеиновых кислот [4, с. 576].

Исследовано влияние тетрапептида эпیتالона на дифференцировку полипотентной ткани эктодермы ранней гаструлы шпорцевой лягушки *Xenopus Laevis* [26, с. 98]. Показан стимулирующий эффект в дифференцировке этой ткани в эпидермис и нервную ткань. Авторы заключают, что это один из механизмов геропротекторного действия пептидов эпифиза и обосновывают перспективность их использования в качестве препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний [55, с. 28].

В паренхиме саркомы M-1 у животных, леченных эпیتالоном (2,5 мкг/кг в течение 7 дней), выявлен эффект торможения роста в результате геморрагического некроза и усиления апоптоза опухолевых клеток [3, с. 752].

Понижение с возрастом функциональной активности шишковидной железы может быть предотвращено введением эпیتالона, который стимулирует повышение уровня мелатонина в крови у старых обезьян в ночное время. Кроме того, препарат обладает на несколько порядков более высокой биологической активностью по сравнению с эпیتالамином [15, с. 466; 55, с. 22].

Подтверждены антимуtagenные свойства эпیتالона [12, с. 320]. Так, длительное введение пептида существенно снизило частоту хромосомных aberrаций у мышей SAMP-1 на 20%, у SAMR-1 – на 30%, а у SHR – на 17,4% по сравнению с контролем (все $p < 0,05$).

Введение эпیتالона старым животным восстанавливало не только секрецию мелатонина, но и циркадианные ритмы содержания кортизола в периферической крови [34, с. 44]. Таким образом, эпیتالон нормализует циркадианные ритмы мелатонина и кортизола.

Наши экспериментальные исследования были направлены на изучение механизмов стресс-индуцированных изменений функции шишковидной железы и почек у старых крыс в условиях нарушенного фотопериода и возможной роли эпیتالона в механизмах коррекции постстрессовых изменений [31, с. 165; 40, с. 147]. В условиях иммобилизационного стресса снижался мезор мочевого выделения с компенсаторным повышением относительной реабсорбции воды, азотемии, увеличением среднесуточного уровня и инверсии ритма натрий- и калийуреза, сдвиг pH мочи в сторону ацидоза, увеличилась экскреция титрируемых кислот с повышением амплитуды ритма во все периоды суток по отношению к параметрам интактных животных. При сочетанном действии иммобилизации и семидневной световой экспозиции показатели почечных функций ухудшались сравнительно с изолированным действием указанных факторов.

Электронно-микроскопические изменения шишковидной железы при гипопинеализме проявлялись увеличением среднего процента темных пинеалочитов, сужением канальцев эндоплазматического ретикулума в пинеалочитах, уменьшением количества митохондрий, которые при этом характеризовались оксифильным матриксом и немногочисленными кристами, а также снижением концентрации мелатонина в плазме крови до 14,1 пг/мл ($p < 0,05$). При иммобилизации и постоянном освещении усугублялись нарушения морфофункционального состояния пинеалочитов старых крыс по сравнению с изолированным действием стрессоров.

Световой стресс приводит к существенному увеличению соотношения между «кислыми» и «основными» белками (коэффициент окислительной модификации белков) в темных пинеалочитах ($1,430 \pm 0,01$, $p < 0,05$), а часовая иммобилизация – в светлых ($1,125 \pm 0,012$, $p < 0,05$). Коэффициент окислительной модификации белков в эпителии канальцев почек достигал максимальных значений по отношению к интактной группе живот-

ных при сочетанном воздействии стрессоров – $1,324 \pm 0,024$ ($p < 0,001$).

Показано, что как продолжительная световая стимуляция, так и иммобилизация усиливают свободнорадикальное окисление липидов и белков и угнетают антиоксидантную защиту у старых крыс.

Применение мелатонина и эпیتالона восстанавливало постстрессорные изменения структурно-функционального состояния шишковидной железы, почек и прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Однако мелатонин обладает более существенным влиянием на функциональные показатели почек, активацию антиоксидантной защиты, снижение интенсивности липопероксидации, а эпیتالон – на морфологическое состояние почек и шишковидной железы.

В условиях световой депривации (гиперпинеализм) и длительного светового воздействия (гипопинеализм) исследована ультраструктура шишковидной железы [32, с. 235]. При гипопинеализме в этом нейроэндокринном органе повышается функциональная активность светлых пинеалочитов в 02.00 ч и снижается уровень показателя в 14.00 ч. Длительное круглосуточное освещение характеризуется выраженными нарушениями реактивного характера на фоне угнетения биосинтетических внутриклеточных процессов: глубокие инвагинации кариолеммы, расширение периваскулярного пространства, гипертрофия ядрышка.

Использование эпیتالона (0,5 мкг/кг массы тела) протективно влияло на ультраструктуру пинеалочитов: индуцировало компенсаторно-адаптивную перестройку, восстанавливало серотонинпродуцирующую активность эпифиза в дневной период суток и увеличивало количество гранул мелатонина в пинеалочитах в 02.00 ч. Мы полагаем, что это результат нормализации баланса нейромедиатора в мозговых структурах и восстановление чувствительности эпифиза к периферическим регуляторным сигналам [28, с.160].

Эпیتالон в условиях длительного освещения частично нормализовал плотность мелатониновых рецепторов в вентролатеральном отделе супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса и лимбической структуре – гиппокампе. Кроме того,

тетрапептид восстанавливал циркадианную организацию мелатониновых рецепторов 1А в нейронах СХЯ [27].

При обычном освещении в надпочечниках крыс происходят суточные колебания цитологических параметров пучковой зоны коры надпочечников, которые указывают на большую функциональную напряженность эпителиоцитов указанной зоны в 14.00 ч в сравнении с 02.00 ч.

В условиях гиперфункции шишковидной железы в пучковой зоне надпочечников наблюдаются морфологические изменения эпителиоцитов: повышение их функции в 14.00 ч и снижение в 02.00 ч. При эпифизарной гипофункции в пучковой зоне надпочечников морфологические изменения эпителиоцитов свидетельствуют о снижении их функции как в 14.00 ч, так и в 02.00 ч. В сетчатой зоне в 14.00 ч в цитоплазме эпителиоцитов морфологические изменения указывают на повышение функции, а в 02.00 ч – снижение функциональной активности.

Световая депривация приводит к реактивным изменениям ультраструктуры клеток мозгового слоя надпочечников крыс в 14.00 ч. В то же время в 02.00 ч указанные изменения особенно заметны, что отражается уплотнением ядер, инвагинацией кариолеммы, расширением канальцев эндоплазматического ретикулула и диктиосом комплекса Гольджи. Круглосуточное освещение в 02.00 ч опыта вызывает большие реактивные изменения на электронно-микроскопическом уровне по сравнению с группой животных в 14.00 ч. Это проявляется увеличением количества зерен гетерохроматина, потерей структурированности ядрышка, резким расширением перинуклеарного пространства, уменьшением размеров секреторных гранул.

Применение эпیتالона (0,5 мкг/кг массы тела животного) в условиях круглосуточного освещения предотвращает развитие морфологических изменений эндокриноцитов коры надпочечников крыс при дневном и частично тормозит степень указанных изменений хромаффинных клеток надпочечников при ночном наблюдениях [42, с. 125].

Мы изучали функциональные и ультрамикроскопические изменения почек и шишковидной железы у крыс после блокады бета-адренорецепторов в условиях разной функциональной активности эпифиза. Блокада симпатической иннервации шишко-

видной железы сопровождалась существенными изменениями ренальных функций: уровня натрия в дистальном отделе нефрона, почечного перфузионного давления в афферентной артериоле. Такого характера сдвиги расценены как вовлечение в патологическое звено компонентов ренин-ангиотензиновой системы, регулирующей артериальное давление [23, с. 14; 56, с. 803].

Ренин – протеолитический фермент, который является компонентом ренин-ангиотензиновой системы, регулирующей артериальное давление. Активная секреция ренина поддерживается независимыми факторами: почечным барорецепторным механизмом в афферентной артериоле, который улавливает изменение почечного перфузионного давления; изменениями уровня NaCl в дистальном отделе нефрона. Это результат изменения концентрации Cl-клетками плотного пятна дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу; стимуляцией симпатическими нервами через бета-1-адренергические рецепторы; механизмом отрицательной обратной связи, реализованным через прямое действие ангиотензина-2 на юктагломерулярные клетки. Секрецию ренина активирует снижение перфузионного давления или уровня NaCl и повышение симпатической иннервации. Ренин синтезируется и в других тканях: мозг, надпочечники, яичники, жировая ткань, сердце и сосуды. Использование мелатонина (0,5 мг/кг массы тела животного) на фоне действия анаприлина при стандартном режиме освещения способствует нормализации показателей структурно-функционального состояния шишковидной железы и почек, проявляя корригирующее влияние на состояние пинеалоцитов, а в почках – повышение диуреза, увеличение скорости ультрафильтрации в клубочках, снижение экскреции белка, приводит к уменьшению распространенности процессов дистрофии. Введение мелатонина на фоне действия анаприлина при гиперфункции шишковидной железы повышает натрийурез на 33% в сравнении с группой животных, которые указанный индол не получали, что свидетельствует об улучшении энергозависимых процессов в почках. Основные показатели функционального состояния почек существенно ниже данных интактных животных, но достоверно выше экспериментальной группы, которой мелатонин не вводили. Наиболее существенные

изменения регистрировали в условиях постоянного освещения – введение мелатонина лишь частично улучшало ренальные дисфункции. Основными показателями нарушений были: высокая экскреция белка, угнетение суточного диуреза, уменьшение скорости клубочковой фильтрации, нарушения проксимального и дистального транспорта ионов натрия, повышение экскреции титрованных кислот. Указанные изменения, вероятно, обусловлены угнетением синтеза эндогенного мелатонина на фоне действия анаприлина. Морфологические исследования показали, что бета-адреноблокатор анаприлин снижает эквиваленты функций шишковидной железы (процент темных и светлых пинеалоцитов), причем введение экзогенного мелатонина в условиях стандартного освещения мало влияет на показатели [23, с. 15]. Наиболее существенное улучшение – уменьшение распространенности альтерации эпителия извитых канальцев, а также процента клубочков с признаками полнокровия – наблюдали в условиях гиперфункции шишковидной железы при введении мелатонина на фоне действия анаприлина. Постоянное освещение ухудшало морфологические показатели как в почках, так и шишковидной железе [43, с. 19].

По данным Л.А. Бондаренко и В.Н. Анисимова [7, с. 195], между эпифизарными индолами и пептидами существует ультракороткая петля связи, характер которой зависит от времени суток введения эпиталамина.

Установлено, что короткие пептиды (2-4 аминокислоты) способствуют восстановлению функций иммунной, эндокринной и других систем. В основе увеличения ресурса жизнедеятельности организма при введении коротких пептидов лежит их способность регулировать экспрессию генов и дифференцировку клеток [39, с. 707]. Эпиталамин эффективнее, чем мелатонин, защищает нейроны переднего мозга от окислительного стресса, возникающего при острой кислородной недостаточности. Усиливает *in vivo* антиоксидантную защиту не только липидов, но и белков плазмы крови, частично нейронов переднего мозга и гиппокампа, особенно при постоянной темноте. Нейропротекторное влияние эпиталамина зависит от продолжительности фотопериода [17, с. 28].

У людей пожилого возраста снижение ночной секреции мелатонина и нарушение суточного ритма мелатонинообразующей функции шишковидной железы корректируется курсовой дозой эпیتالона 0,1 мг, биологическая активность которого существенно выше, чем у эпیتالаміна [5, с. 24].

Нами также установлено, что введение экзогенного мелатонина в дозе 0,3 мг/кг массы тела за 1 ч до иммобилизационного стресса на фоне интоксикации солями алюминия и свинца уменьшает проявления нарушенной ионорегулирующей функции почек, что позволяет оптимизировать методы лечения отклонений, вызванных действием стресса и солей тяжелых металлов, а также улучшить методы профилактики ренальных дисфункций.

Выявленные морфофункциональные изменения почек лабораторных животных, которые подвергались действию иммобилизационного стресса на фоне предварительного введения хлористых солей алюминия и свинца, проявлялись дистрофией эпителия извитых канальцев, явлениями очагового некроза, а также уменьшением активности ферментов энергетического обмена: кислой фосфатазы – на 27%, щелочной фосфатазы – на 56%, сукцинатдегидрогеназы – на 48% в сравнении с контрольной группой животных. При введении мелатонина активность кислой фосфатазы составляла 78%, щелочной фосфатазы – 68%, сукцинатдегидрогеназы – 65% в течение вечернего наблюдения [16, с. 22].

И хотя ситуация с пониманием механизмов секреции пептидов шишковидной железой таит много неизвестного [37, с. 190], но широкий спектр положительных эффектов: увеличение продолжительности жизни, уменьшение интенсивности реакций свободнорадикального окисления и повышения активности антиоксидантных радикалов, улучшение нейроэндокринной регуляции, иммуномодулирующий эффект, стресс-протекторный эффект, устранение нарушений липидного и углеводного обмена, угнетение спонтанного и индуцированного мутагенеза и др. [6, с.11; 15, с. 466] вселяет оптимистические надежды.

Большинство физиологических процессов всех живых организмов являются ритмичными и генерируются эндогенными биологическими часами. Решение механизмов их функциони-

рования лежит в области структурной и функциональной протеомики как важного компонента регуляции гомеостаза. Инвентаризация и установление метаболических путей внутри клетки направлены на изучение механизмов экспрессии, активности, функции и взаимосвязи циркадианных генов. Пептидная стратегия – один из путей решения очерченных проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т.1. 481 с.
2. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. 1998. Т. 8. № 8. С. 1-13.
3. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи современной биологии. 1993. Т. 113. Вып. 6. С. 752-762.
4. Анисимов С.В., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Влияние мелатонина и тетрапептида на экспрессию генов в головном мозге мышей // Бюл. экспер. биол. и мед. 2004. Т. 135. № 11. С. 570-576.
5. Антонюк-Щеглова І.А. Мелатонінутворювальна функція епіфіза при старінні шляхом корекції: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Киев, 2014. 36 с.
6. Арушанян Э.Б., Батурин В.А., Ованесов К.Б. Влияние хронического введения пептидного препарата эпифиза (эпیتالаміна) на динамику циркадианного и минутного поведения у крыс // Бюл. экспер. биол. и мед. М., 1988. 14 с. Деп. в ВИНТИ 06.1288. №8580-В 88.
7. Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н. Возрастные особенности влияния эпیتالаміна на метаболизм серотонина в шишковидной железе у крыс // Бюл. экспер. биол. и мед. 1992. № 2. С. 194-195.
8. Влияние пептидного препарата эпیتالаміна на суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило, Л.В. Магдич // Бюл. экспер. биол. и мед. 2004. Т. 137. № 4. С. 441-443.
9. Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной системы (клинико-экспериментальное исследование) / Г.М. Бутенко, О.В. Коркушко, И.Ф. Лабунец [и др.] // Журн. АМН України. 2002. Т. 8. № 3. С. 457-471.

10. Влияние пептидов эпифиза на морфофункциональное состояние эпифиза и гипоталамуса у мышей линии *СВА* при старении / И.Ф. Лабунец, Г.В. Копылова, Л.В. Магдич, Г.М. Бутенко // Журн. АМН України. 2005. Т. 11. № 3. С. 601-611.

11. Влияние эпиталамина на циркадианные взаимоотношения эндокринной функции тимуса и мелатонинобразующей функции эпифиза у пожилых людей / И.Ф. Лабунец, Г.М. Бутенко, Л.В. Магдич [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. № 5. С. 578-580.

12. Влияние эпиталона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением / С.В. Розенфельд, Е.Ф. Того, В.С. Михеев [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 3. С. 320-322.

13. Галанцев В.П., Коваленко Р.И., Камардина Т.А. Влияние пептидов эпифиза на резистентность сердца и состояние тканевых систем перикисного окисления липидов у крыс при асфиксии и реоксигенации // Вестн. СПбГУ. 1995. Сер. 3. № 17. С. 68-78.

14. Гомазков О.А. Физиологически активные пептиды: справочн. руководство. М.: ИПГМ, 1995. 144 с.

15. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Регулирующее влияние эпиталона на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т. 131. № 4. С. 466-468.

16. Грицюк М.И. Вплив мелатоніну на іонорегульовальну функцію нирок в умовах стресу та дії солей алюмінію і свинцю (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тернопіль, 2007, 23 с.

17. Заморський І.І. Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 2000. 35 с.

18. Изучение действия пептидов вилона и эпиталона на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на основе микрочипов / С.В. Анисимов, К.Р. Бохелер, В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 3. С. 340-347.

19. Кветной И.М., Полякова В.О., Линькова Н.С. Структурно-функциональные сходство пинеалоцитов и клеток тимуса // Иммунология. 2011. Т. 32. № 3. С. 131-134.

20. Коваленко Р.И. Пептиды эпифиза в регуляции рефлекса выведения молока у лактирующих крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 84. № 11. С. 1352-1361.

21. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006. 204 с.

22. Коррекция пептидами эпифиза нарушений суточных биоритмов секреции мелатонина и тимического сывороточного фактора у

практически здоровых людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, Г.М. Бутенко, И.Ф. Лабунец [и др.] // Пробл. старения и долголетия. 2006. Т. 15. № 1. С. 23-35.

23. Кривчанская М.И. Хроноритмы функций почек в условиях блокады бета адренорецепторов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Винница, 2012. 19 с.

24. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука, 1998. 310 с.

25. Лабунец І.Ф. Роль епіфіза в регуляції біоритмів функцій імунної системи при старінні: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2012. 39 с.

26. Линькова Н.С., Трофимов А.В., Дудков А.В. Пептиды эпифиза и коры головного мозга стимулируют дифференцировку полипотентной эмбриональной ткани // Клеточные технологии в биол. и мед. 2011. № 2. С. 97-98.

27. Морфофункціональне обґрунтування механізмів циркадіанних ритмів у щурів / Р.С.Булик, К.В. Власова, О.В.Тимофій, А.І. Буравчик // Формування циркадіанних ритмів фізіологічних функцій: участь структур головного мозку й ендокринних залоз / За ред. В.П. Пішака, Р.Є. Булика. Чернівці, 2015. С. 38-56.

28. Нейроендокринна регуляція хроноритмів функцій нирок у ссавців / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І. Заморський [и др.]. Чернівці: Медакадемія, 2005. 166 с.

29. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян / Н.Д. Гончарова, А.А. Венгерин, А.В. Шмалый, В.Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. 2003. Вып. 12. С. 121-127.

30. Пептидная регуляция генома и старение / В.Х. Хавинсон, С.В. Анисимов, В.В. Малинин, В.Н. Анисимов. М.: Изд-во РАМН, 2005. 208 с.

31. Пішак В.П. Розвиток пінєології на Буковині. Чернівці, 2012. 280 с.

32. Пішак В.П., Булик Р.С. Центральні механізми циркадіанних ритмів ссавців. Чернівці, 2009. 320 с.

33. Сибаров Д.А., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. Особенности функционирования пинеалоцитов у крыс при стрессе в светлое время суток // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2000. Т. 86. № 8. С. 1049-1056.

34. Хавинсон В.Х. Эпигенетические механизмы пептидергической регуляции старения // Пробл. старения и долголетия, 2012. Прилож. Т. 21. С. 44.

35. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003. 203 с.
36. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Физиологические аспекты пептидной регуляции старения. // Бук. мед. вісник. 2009. Т. 13. № 4. С. 254-258.
37. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза // Успехи соврем. биологии. 2002. Т. 122. № 2. С. 190-203.
38. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Результаты и перспективы применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // Клинич. геронтология. 2000. № 8. С. 81-84.
39. Хавинсон В.Х., Мыльников С.В. Увеличение продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* при воздействии пептида эпифиза // Доклады РАН. 2000. Т. 373. № 5. С. 707-709.
40. Чазов Е.И., Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1974. 238 с.
41. Шатаева Л.К., Хавинсон В.Х., Ряднова И.Ю. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы). СПб.: Наука, 2003. 222 с.
42. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І. Заморський, С.С. Ткачук. Чернівці, 2012. 264 с.
43. Шумко Н.М., Пішак В.П., Рапопорт С.І. Стрес і хроноритмічні дисфункції нирок. Чернівці, 2010. 232 с.
44. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. The Pineal Peptides: Interaction with Indoles and the Role in Aging and Cancer // Neuroendocrinology: New Frontiers. London, Tübingen. 1990. P. 317-325.
45. Arendt J. Melatonin and human rhythms // Chronobiol. Int. 2006. V. 23. № 1-2. P. 21-37.
46. Characterization of human pineal gland proteome / S.D. Yelamanchi, M. Kumar, A.K. Madugundu [et al.] // Mol Biosyst. 2016. V. 12. № 12. P. 3622-3632. doi:10.1039/c6mb00507a.
47. Ebels I., Notebern H.P.J.M. Pineal peptides: a current status // Pineal Gland. Current State Pineal Res. Proc. 3ed collog. Aug. 13-17, 1984. Budapest, 1985. P. 111-123.
48. Edery I. Role of posttranscriptional regulation in circadian clocks: lessons from *Drosophila* // Chronobiol Int. 1999. V. 16. № 4. P. 377-414.
49. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice / V.N. Anisimov, V.Kh. Khavinson, A.I. Mikhalski, A.I. Yashin // Mechanisms of Ageing and Development. 2001. Vol. 122. № 1. P. 41-68.

50. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocr. Letters. 2001. Vol. 22. № 4. P. 251-254.
51. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Novel approaches to the prevention and treatment of age-associated pathology using peptide bioregulators – epithalamin and thymalin // Abstr. of the Pan-American Congress on Gerontology and Geriatrics. San Antonio, USA. 1999. P. 46.
52. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // Neuro Endocrinol. Lett. 2003 V. 24. № 3-4. P. 233-240.
53. Mirabeau O., Joly J.S. Molecular evolution of peptidergic signaling systems in bilaterians // Proc Natl Acad Sci USA. 2013 V. 110. № 22. P. 2028-2037. doi: 10.1073/pnas.1219956110.
54. Schweiger H.G. Die Zelle und ihre Rhythmen // Wiss. Beitz. M.-Lutheze-Univ. Hallewittenberg. 1987. Vol. 30. № 5. P. 170-177.
55. Terwel D., Markerink M., Jolles J. Age-related changes in concentrations of vasopressin in the central nervous system and plasma of the male Wistar rat. Mech Ageing Dev. 1992 V. 65. № 2-3. P. 27-36.
56. Wright H.R., Lack L.C. Effect of Light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm // Chron. Int. 2001. Vol. 18. № 5. P. 801-808.