

# НОВОСТИ

2000, т.2, №1 (4)  
январь

## биологии и медицины

● Бюллетень Научно-информационного центра медицинского факультета Сумского государственного университета и ЧП "Ангио"

*С НОВЫМ 2000-м ГОДОМ!*

Уважаемые читатели!

От имени медицинского факультета Сумского государственного университета поздравляю всех медицинских работников области, студентов, учителей и учащихся с Новым 2000-м годом!

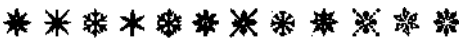
Пусть новый год, завершающий 2-е тысячелетие, станет поворотным в жизни нашего государства и каждого из нас!

В наступившем году нас ожидают большие перемены, с которыми общество связывает надежду и на существенное улучшение здравоохранения.

Сотрудники медфакультета СумГУ готовы включиться в активные преобразования, использовать свои знания, опыт, профессионализм в деле развития науки, образования и медицинской помощи.

Издание "Новостей биологии и медицины" – это реальный вклад факультета в улучшение научно-информационного обеспечения работников здравоохранения. Надеемся, что начатое нами дело получит поддержку и вашу благосклонность, дорогие читатели.

*Виталий Маркевич, д.м.н., проф.,  
декан медицинского факультета СумГУ*



### Биология:

Мелатонин – гормон сна,  
и не только... 2



### Медицина:

Железо может быть вред-  
ным для организма 9



### Технология: 8



### Экология: 12



### Календарь событий: 13



### История науки:

Нобелевские лауреаты 14



### Новости:

5-8, 11, 13, 15, 16



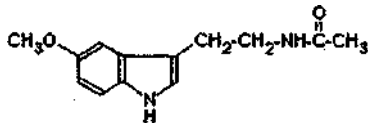
## Мелатонин – гормон сна, и не только...

● *Олег Смирнов, к.б.н., ст.н.сотр.*

После повального увлечения бегом трусцой, борьбой с курением и жирной пищей у американцев – новое медицинское помешательство: все покупают лекарство *мелатонин*, новое средство против старения, возвращающее молодость. Этот гормон впервые был выделен в 1955 г. и хорошо изучен. Его вырабатывает шишковидное тело (эпифиз) – эндокринная железа, относящаяся к промежуточному мозгу. Причем вырабатывает во время темноты, с окончанием светового дня, а сигнал об этом поступает в мозг через глаза; таким образом, гормон связан с суточной активностью человека, опосредует фотопериодичность. Летом его вырабатывается меньше, зимой больше, то есть имеется еще и сезонная периодичность. Гормон "приказывает" человеку спать, копытным – размножаться, птицам – лететь в дальние края, собакам и кошкам – линять, лягушкам – менять цвет (у лягушки-быка концентрация мелатонина в плазме летом ниже, чем зимой). Мелатонин способен выравнивать циклы суточной активности у летчиков, регулировать внутренние биологические часы.

Пик выработки гормона приходится на 8–10 лет, в 16 синтез резко уменьшен, в 40 лет синтезируется 50% детского пика, а в 80 лет синтез мелатонина совсем падает. Снижение уровня гормона в крови приводит к бессоннице. Возможно, уменьшение содержания мелатонина вызывает и старение. Так, пересадка шишковидной железы молодым крысам от старых животных стимулировала катаракту и деградацию тимуса, они поплыли, а у старых при пересадке железы от молодых крыс, напротив, наблюдались развитие тимуса, мускулов, шерсть стала блестящей.

Мелатонин [melatonin], иначе N-ацетил-5-метокситриптамин, имеет молекулярную массу 232,2. Он синтезируется в две стадии из серотонина, ферментами N-ацетилтрансферазой (NAT) и гидроксиндол-О-метилтрансферазой (HIOMT).



Мелатонин активно изучается в первую очередь как гормон, влияющий на суточный ритм. Результаты опытов на 12 мужчинах-добровольцах опубликованы в ж-ле *Psychopharmacology*, окт. 1995.

Американские ученые изучали экспрессию фермента серотонин-N-ацетилтрансферазы, которая определяет большой циркадный ритм в содержании мелатонина. Дневное/ночное соотношение мРНК, кодирующей эту трансферазу, в эпифизе овцы почти достигало двух, а у крыс превышало 150 раз (ж-л *Science*, окт.1995). Как показали в 1999 г. японские ученые, мутации в гене, кодирующем рецептор мелатонина, приводят к изменению аминокислотной последовательности этого рецептора и, как следствие, к нарушениям сна.

Циркадный ритм играет важную роль в осуществлении физиологических реакций на стресс.

Круглосуточное нахождение на свету в течение 7 дней делает крыс гиперчувствительными к адренергической стимуляции. Изучая влияние эстрогенов на количество триптофана, мелатонина, норадреналина и активность фер-

ментов синтеза мелатонина в эпифизе девственных самок, японские ученые обнаружили, что уровень мелатонина зависит от возраста крыс: он (как и активность NAT) существенно уменьшался в возрасте 4–12-ти мес., значительно увеличивался между 12-м и 16-м месяцами, а затем уменьшался. Концентрация  $\beta$ -эстрадиола в плазме значительно уменьшалась с 12 по 16-й месяц и оставалась низкой. Концентрация триптофана и норадреналина не изменялась. Активность HIOMT постепенно уменьшалась с 4 по 24-й мес. Овариэктомия (удаление яичников) на 4–12-м месяце существенно увеличивала уровень мелатонина и активность NAT, а подкожная имплантация капсулы с  $\beta$ -эстрадиолом на 12–16-м месяце значительно их снижала уже на 16-м месяце. Отсюда был сделан вывод, что синтез мелатонина временно увеличивается в перименопаузный период, что может происходить вследствие снижения уровня эндогенных эстрогенов, которые влияют на активность NAT.

Исследования на лесных мышах, которых отловили весной и акклиматизировали в разных фотопериодических режимах (16 ч день/8 ч ночь и 8 ч день/16 ч ночь), показали, что изменения в фотопериоде могут использоваться в качестве сигнала для сезонной акклиматизации терморегуляторных механизмов. Акклиматизация в условиях длинной световой фазы (фотофазы) увеличивает терморегуляторную способность при относительно высокой окружающей температуре, а в условиях длинной темновой фазы – при низких температурах.

Ученые изучали также стресс от сдвига суточного ритма, вызванного перелетом на реактивном самолете из Нью-Йорка в Осло (6 часовых поясов), у 257 норвежских врачей, живших в Нью-Йорке 5 дней. Они обнаружили, что прием мелатонина (5 или 0,5 мг на время сна или 0,5 мг во время двигательной активности), как и прием плацебо (нейтрального вещества), не оказывает никакого влияния на начало сна, время пробуждения и длительность сна или дремоты. Во всех 4-х группах наихудшее состояние было в 1-й день прибытия домой и одинаково улучшалось в течение следующих пяти дней (*Am. J. Psychiatry*, сент. 1999). В других исследованиях ученые давали в течение 5 дней подряд по 10 мг мелатонина или плацебо здоровым женщинам, находящимся в период поздней фолликулярной фазы и ранней фазы желтого тела (менструального цикла), у которых яркий свет симулировал передвижение на восток через 6 часовых поясов. Мелатонин замедлял у них появление пика концентрации пролактина (как известно, стресс вызывает высвобождение пролактина). Испытуемые заполняли также анкету, оценивающую их настроение. Оба теста показали, что мелатонин снижает или смягчает стресс (*J. Pineal Res.*, сент. 1999).

Мелатонин – не только гормон сна. Еще он подавляет мозжечковую синтезу окиси азота, которая катализирует образование окиси азота в ходе превращения аргинина в цитруллин, а также влияет на продукцию стероидов клетками Лейдига (у крыс он сильно снижал выделение тестостерона, причем вне зависимости от дополнительного стимулирования с помощью ЦАМФ).

Мелатонин блокирует апоптоз (программируемую клеточную смерть) в клетках костного мозга, вызываемый, например, действием этопозида (etoposide – вещество сложной структуры, подавляющее синтез ДНК и вызывающее одно- и двуниевые разрывы ДНК). Мелатонин защищает от воздействия свободных химических радикалов, т.е. является антиоксидантом, причем, в отличие от других, универсальным: он действует в любой части любой клетки,

включая мозг. Свободнорадикальное окисление, как известно, вызывает дряхление, образование мутаций, способствует раку и болезни Альцгеймера.

Мелатонин выполняет защитную роль в органе слуха – улитке, где под действием кислорода образуются свободные радикалы и окись азота. В эксперименте он продлевал посмертную активность волосковых клеток кортиева органа крыс (до 7 мин вместо двух после декапитации и до 21 мин вместо трех после умерщвления хлороформом). Аналогичное действие оказывала и антиоксидантная смесь из  $\alpha$ -токоферола сукцината (витамин E), аскорбиновой кислоты, глутатиона и N-ацетилцистеина (ж-л *J. Pineal Res.*, сент. 1999).

Египетские ученые изучали защитную роль мелатонина при ишемии. Чтобы получить неполную церебральную ишемию, крысам на 1 ч пережимали сонную артерию, а затем восстанавливали кровоток еще в течение 1 ч. При этом образуются свободные радикалы и перекиси липидов (при поступлении кислорода со свежей кровью) и развивается ишемический инсульт. Измеряли 4 параметра: активность лактатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы, содержание липидных пероксидов (оно увеличивалось при ишемии с последующим восстановлением кровотока) и активность супероксиддисмутазы, утилизирующей супероксидные радикалы (не изменялась). Мелатонин в дозах 1 и 10 мг/кг защищал церебральные нейроны от повреждений, вызванных ишемией, т.е. проявлял свойства антиоксиданта и утилизатора свободных радикалов (ж-л *Med. Sci. Res.*, сент. 1999).

Мелатонин активно поглощается эритроцитами во время окислительного стресса и защищает клетку, замедляя денатурацию гемоглобина и высвобождение гемина. Это имеет большое значение, поскольку эритроциты весьма подвержены действию кислорода и могут быть местом образования радикалов, особенно в условиях патологии, что приводит к потере белков цитоскелета, агрегации белков и разрушению эритроцитов (гемолизу). Поэтому важно выяснить защитную роль мелатонина в случае гемолитических болезней. На перекисное окисление липидов мембран эритроцитов мелатонин не влияет.

Мелатонин значительно снижает сосудорасширяющий эффект морфолиносиднонимина (SIN-1), который в присутствии молекулярного кислорода производит супероксидный анионный радикал  $O^{\cdot-}$  и окись азота NO, спонтанно образующие пероксинитрит  $ONOO^{\cdot-}$ . Этот ион снижает тонус сосудов, а мелатонин, как антиоксидант, утилизирует  $ONOO^{\cdot-}$ .

Мелатонин оказался способен сильно уменьшать образование малональдегида – показателя индуцированного окислительного повреждения липидных мембран (опыты на клетках крови птиц, ж-л *Biochem. Pharmacol.*, окт. 1999). Он также замедляет действие кортикостерона.

Мелатонин продлевает жизнь больным раком легких, печени, поджелудочной железы, поскольку усиливает действие обычно применяемого интерлейкина-2 (IL-2) и компенсирует его побочные эффекты. IL-2 в больших количествах вызывает повышение температуры и рвоту, а благодаря мелатонину его дозу можно уменьшить. Мелатонин помогает иммунным клеткам размножаться. Возможно, он будет лекарством против рака молочной железы, поскольку подавляет выработку гормонов эстрогенов. Обнаружена прямая связь между раком груди и обызвествлением шишковидной железы. Как оказалось, хлортормозин – средство от рака молочной железы – стимулирует выработку мелатонина.

Американские ученые выяснили противораковый механизм действия мелатонина. Они обнаружили, что мелатонин подавляет у крыс раковый рост гепатомы (*in vivo*) через супрессию (т.е. подавление) метаболизма жирных кислот в опухоли. Он, в частности, угнетает превращение линолевой кислоты в 13-гидроксиоктадекадиеновую кислоту – важную митогенную сигнальную молекулу. В экспериментах действие мелатонина, подавляющего проникновение жирных кислот из плазмы, нейтрализовалось антагонистами мелатонинового рецептора (токсиком возбудителя коклюша и другими). Удаление эпифиза стимулировало рост опухоли, поглощение линолевой кислоты и ее метаболизм (ж-л *Cancer Research*, сент. 1999).

Имеются данные о положительном влиянии мелатонина на кровяное давление, регуляцию уровня холестерина в крови. Кроме того, большая доза мелатонина с прогестинном – хорошее противозачаточное средство (оно носит название Bi-oval).

Мелатонин может применяться как лекарство от токсических пестицидов, попадающих в легкие (нейтрализует их), от катаракты.

Мелатонин регулирует высвобождение гормона роста у людей и защищает новорожденных крыс от гипокальциемии, индуцированной фототерапией, т.е. влияет на метаболизм кости, о чем было известно очень мало. В 1999 г. японские ученые доказали, что мелатонин стимулирует *in vitro* пролиферацию и синтез коллагена I типа в костных клетках человека, т.е. может действовать как стимулятор образования кости. Влияния его на активность щелочной фосфатазы и секрецию остеокальцина не наблюдалось.

Французские ученые в опытах на мышах продемонстрировали антифобические седативные (т.е. подавляющие патологический страх и успокаивающие) свойства мелатонина. Он значительно снижал проявления неophobia (боязни нового незнакомого места) в виде т. наз. реакции избегания (ж-л *Pharmacol. Biochem. Behav.*, сент. 1999).

Мелатонин производится генно-инженерным методом, а потому дешев: месячная доза стоит всего 10 долларов; используется он как добавка к пище.

Препарат помогает наступлению сна естественным образом. Поскольку гормон "родной", к нему нет привыкания, он оказывает легкое снотворное действие, и голова потом не "тупая". Можно принимать по 1 мг вечером каждый день – "для молодости". Доза 5–15 мг вечером – хорошее снотворное. Следует ожидать, что другие снотворные средства будут полностью вытеснены с рынка.

Не рекомендуется употребление мелатонина совместно с антидепрессантами, транквилизаторами, при диабете, эпилепсии, лейкемии.

Фирма Healthyway Production (США) производит мелатонин из сладкого картофеля ямса, и он уже продается в аптеках Украины.



● В шишковидной железе некоторых млекопитающих был обнаружен соматостатин. Это дало основание думать, что он каким-то образом может быть вовлечен в регуляцию секреции мелатонина. Однако, как показали шведские ученые, соматостатин не регулирует ночную секрецию мелатонина пинеалоцитами. Исследования проводились на здоровых добровольцах и людях, больных первичным гипотиреозом, который ассоциирован с повышенной ночной секрецией мелатонина (ж-л *J. Endocrinol. Invest.*, июль 1999).