

В. Н. АНИСИМОВ

камертон СТАРЕНИЯ

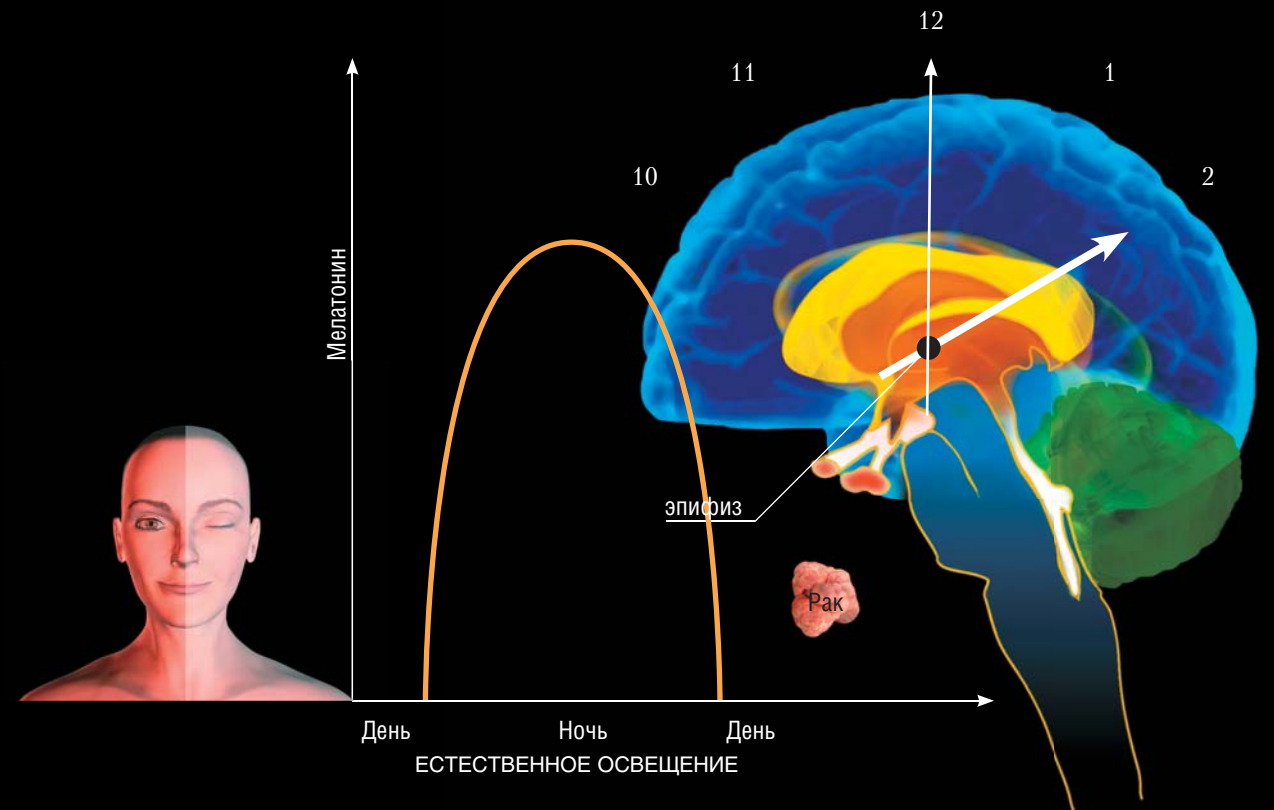


АНИСИМОВ Владимир Николаевич — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий (Санкт-Петербург), президент Геронтологического общества РАН, член Совета Международной ассоциации геронтологии и гериатрии. Область интересов — экспериментальная онкология и геронтология. Автор 20 монографий и более 400 публикаций в научных журналах

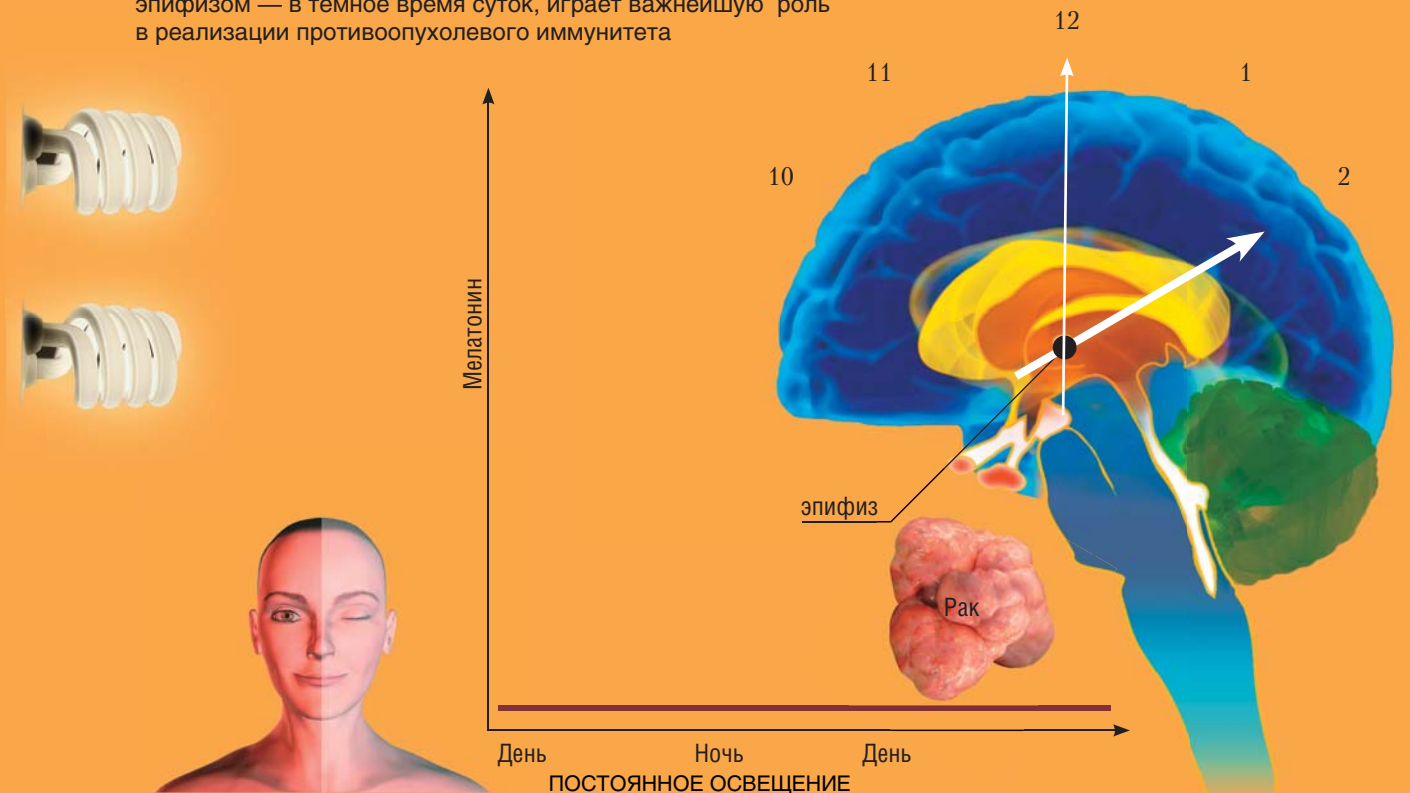
Смена дня и ночи, света и темноты — одно из наиболее существенных природных явлений на Земле. Вращение нашей планеты вокруг своей оси и одновременно вокруг Солнца отсчитывает сутки, сезоны и годы человеческой жизни. Биологическими часами организма служит эпифиз (шишковидная железа), а его гормон мелатонин можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход этих часов. Трудно переоценить роль, которую играет наш природный хронограф в регуляции физиологических ритмов организма и их адаптации к условиям внешней среды

Ч есть открытия этого гормона принадлежит А. Лернеру, дерматологу из Йельского университета. В 1953 г. ему удалось выделить из бычьих эпифизов экстракт, благодаря которому кожа лягушки становилась более светлой. Исследователь и его коллеги переработали 250 тысяч эпифизов, чтобы получить ключевой компонент — активную субстанцию, которая была идентифицирована как N-ацетил-5-метокситриптамин.

Первооткрыватель дал новому гормону более романтичное имя «мелатонин» (от греческих слов *melas* — черный и *tosos* — труд) и представил свое открытие на суд общественности в одностраничной статье, опубликованной в 1958 г. в *Journal of American Chemical Society*.



Гормон мелатонин, выделяемый нашими «биологическими часами» — эпифизом — в темное время суток, играет важнейшую роль в реализации противоопухолевого иммунитета



Наши «солнечные часы»

Эпифиз — нейроэндокринный орган, основной функцией которого является передача информации о световом режиме окружающей среды во внутреннюю среду организма, — обнаружен у всех позвоночных.

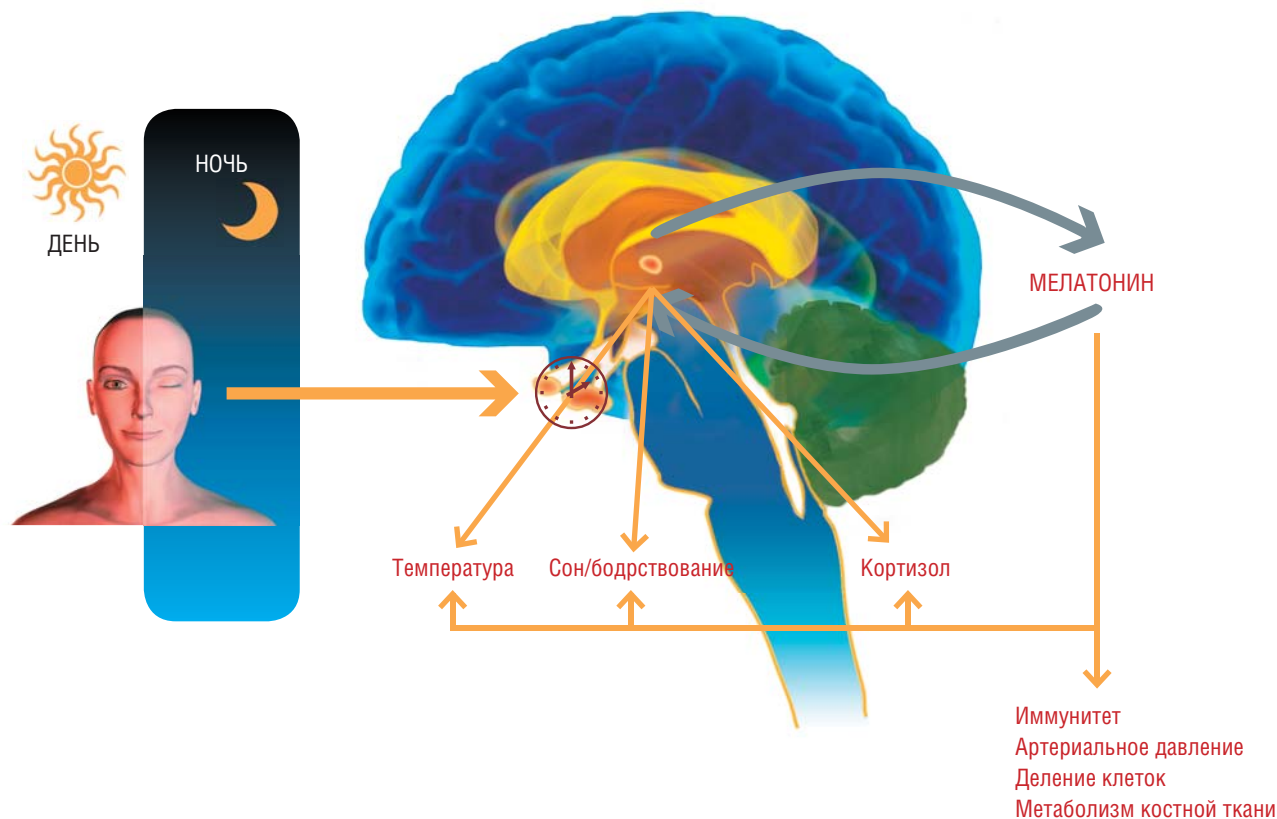
Необходимо отметить, что в организме присутствует и *экстрапинеальный мелатонин*, то есть мелатонин, синтезированный вне эпифиза. Открытие последнего связано с российскими учеными Н. Т. Райхлиным и И. М. Кветным,

которые в 1974 г. установили, что способностью синтезировать мелатонин обладают и клетки червеобразного отростка кишечника. Выяснилось, что мелатонин образуется и в других отделах желудочно-кишечного тракта, а также в печени, почках, желчном пузыре, яичниках, плацентах, тимусе, в клетках крови (лейкоцитах, тромбоцитах) и т. д. Биологическое действие экстрапинеального мелатонина реализуется непосредственно там, где он синтезируется.

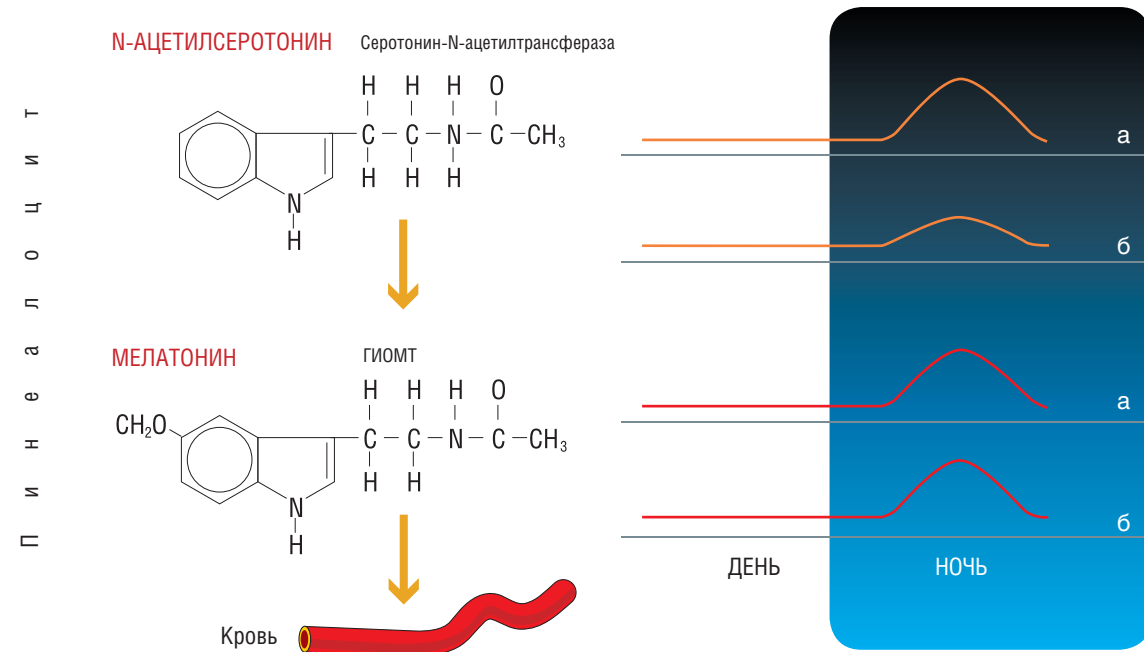
Пожалуй, наиболее точным было бы сравнение эпифиза с солнечными часами, в которых мелатонин

играет роль тени от гномона — стержня, который служит для определения высоты солнца. Днем светило высоко и тень коротка (соответственно, уровень мелатонина минимален), с наступлением темноты синтез мелатонина эпифизом и его секреция в кровь возрастают. Таким образом, концентрация мелатонина имеет суточный ритм, определяемый хронологическим метрономом — вращением Земли вокруг своей оси.

В рамках суточного ритма организма мелатонин поддерживает цикл сна-бодрствования организма, а также суточные изменения



Физиологический контроль эндокринной функции эпифиза у человека и животных в значительной мере осуществляется световым режимом. Световая информация, воспринимаемая через глаза, передается в эпифиз по нейронам супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса. В темное время суток сигналы от СХЯ вызывают увеличение синтеза и высвобождение норадреналина из симпатических окончаний. Этот нейромедиатор возбуждает рецепторы, расположенные на мембране пинеалцитов (клеток эпифиза), стимулируя синтез мелатонина. Этот нейрогормон, в свою очередь, оказывает значительное влияние на многие физиологические функции организма



Биосинтез и суточный ритм мелатонина в пинеалоцитах (клетках эпифиза) (а) и в крови (б). Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови наблюдается в ночные часы, а минимальный — в утренние и дневные

двигательной активности и температуры тела. Концентрация его в крови достигает своего максимума за 1–2 часа до пробуждения: именно в это время сон человека наиболее глубок, а температура тела достигает своего минимума.

Электричество, вошедшее в нашу жизнь более ста лет назад, кардинально изменило световой режим. Воздействие света на человека в ночное время, часто называемое *световым загрязнением*, стало существенной частью современного образа жизни, для которого характерно множество серьезных расстройств поведения и состояния здоровья, включая сердечно-сосудистые заболевания и рак. Согласно гипотезе *циркадианной деструкции*, длительное использование дополнительного освещения нарушает внутренний суточный ритм, подавляет ночную секрецию мелатонина, что приводит к снижению его концентрации в крови.

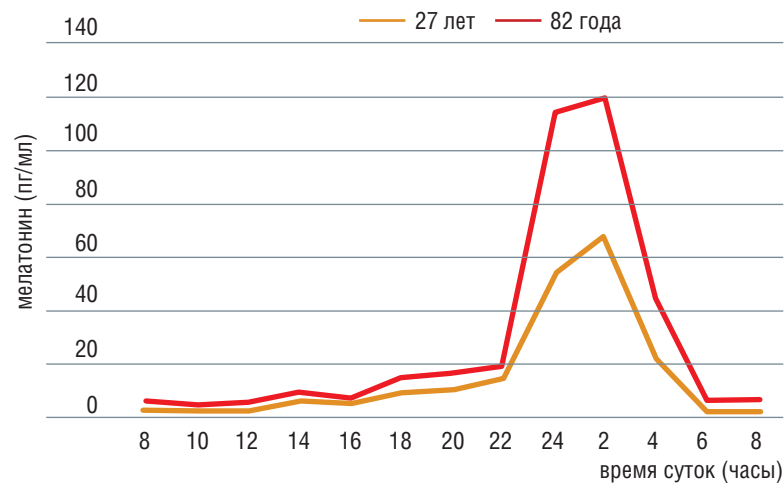
Ночной охранник мелатонин

Показано, что освещенность в 1,3 лк монохромного синего света (или в 100 лк белого света) может значительно подавить продукцию мелатонина эпифизом. Значительное снижение уровня мелатонина было обнаружено у добровольцев, которых подвергали прерывистому воздействию света в ночное время на протяжении двух недель.

В основе молекулярного часового механизма супрахиазматического ядра гипоталамуса (по нейронам которого в эпифиз передается световая информация) лежит взаимодействие положительных и отрицательных обратных связей между работой нескольких, по крайней мере девяти, основных «часовых генов», обеспечивающих циркадианный (околосуточный) ритм. Обнаружено, что свет напрямую воздействует на экспрессию неко-

торых таких генов. Те же, в свою очередь, регулируют функции ключевых генов клеточного цикла и генов апоптоза. Мутации в некоторых часовых генах драматически сказываются на многих функциях организма и приводят к развитию различных патологических процессов.

Искусственное увеличение продолжительности светового периода в течение дня даже на 2–4 часа приводит у грызунов к увеличению продолжительности эстрального цикла, а в некоторых случаях — к его нарушению. Если воздействие света на мышью и крыс увеличить до 24 часов в сутки, у большинства из них в короткие сроки разовьется синдром персистирующего (постоянного) эструса. В естественных условиях этот синдром развивается в более позднем возрасте и затем переходит в анэструс, который является физиологическим эквивалентом климакса у женщин.



С возрастом продукция мелатонина эпифизом уменьшается, что видно по суточному ритму концентрации мелатонина в крови мужчин разного возраста

В яичниках у крыс с персистирующим эструсом обнаруживают фолликулярные кисты и гиперплазию ткани яичника, в них отсутствуют желтые тела. Циклическое производство гормонов, характерное для нормального репродуктивного периода, нарушается, что приводит к гиперпластическим процессам в молочных железах и матке.

И крысы в этом отношении оказались не столь далеки от человека. Имеются данные о том, что дополнительное освещение в ночное время укорачивает продолжительность менструального цикла у женщин

с длинным (более 33 дней) циклом. Так, у 60 % обследованных медицинских сестер с регулярным менструальным циклом и частой работой в ночную смену менструальный цикл был короче 25 дней, а около 70 % сестер жаловались на редкие или частые дисменореи (отсутствие менструаций).

Использование постоянного освещения приводит к увеличению порога чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию эстрогенов — ключевого механизма в старении репродуктивной системы как у самок крыс, так и у женщин.

Основные функции эпифиза в организме

- Регуляция циркадианных и сезонных ритмов организма
- Регуляция репродуктивной функции
- Антиоксидантная защита организма
- Противоопухолевая защита
- «Солнечные часы старения»

Таким образом, дополнительное ночное освещение способствует ускорению связанного с возрастом угасания женской репродуктивной функции.

У крыс с персистирующим эструсом также обнаружено снижение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину. Кроме того, воздействие постоянного света на организм увеличивает интенсивность перекисного окисления липидов в тканях животных, тогда как применение мелатонина вызывает ее снижение, особенно в головном мозге.

Антиоксидантный эффект мелатонина был открыт американским ученым Р. Рейтером в 1993 г. Он обусловлен выраженной способностью мелатонина нейтрализовать свободные радикалы, в том числе такие, которые образуются при перекисном окислении липидов, а также тем, что в его присутствии активизируется глутатионпероксидаза — мощный эндогенный фактор ферментативной защиты от радикального окисления.

В течение последних 20 лет удалось установить, что мелатонин играет важнейшую роль в регуляции иммунной защиты организма, в том числе и в реализации противоопухолевого иммунитета. К настоящему моменту доказано, что рецепторы мелатонина присутствуют на мембранах многих иммунокомпетентных клеток. Удаление эпифиза или использование препаратов, подавляющих синтез мелатонина, сопровождается угнетением продукции антител, а его введение стимулирует производство лимфоцитами интерлейкинов и γ -интерферона.

Ночная работа и рак

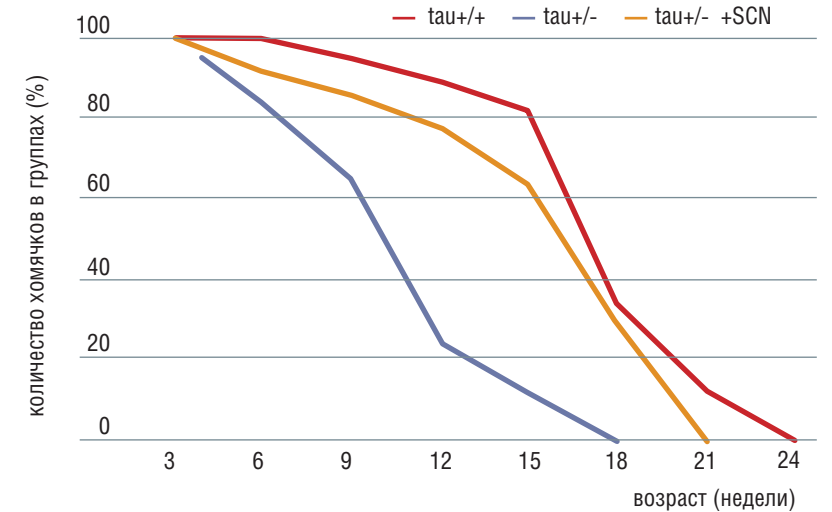
Число рабочих, имеющих ночную работу или работу по сменам, достигает одной пятой от общего

числа работающих в США и в большинстве стран ЕЭС. Очевидное ухудшение здоровья у таких работников связано с нарушениями сна, желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями метаболизма; возможно и увеличение риска развития диабета.

Показано, что ожирение, высокий уровень триглицеридов и холестерина, а также низкая концентрация «антисклеротических» липопротеинов высокой плотности (ЛВП) обнаруживаются в этой группе чаще, чем у работающих в дневную смену. Кроме того, доказано, что эти показатели, наряду с гипертонией, сниженными фибринолитической активностью крови и толерантностью к глюкозе, являются факторами риска возникновения не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и злокачественных опухолей. Это подтверждают данные о гораздо большем числе смертей от злокачественных новообразований у сменных рабочих, проработавших на производстве не менее 10 лет, по сравнению с рабочими, занятыми только в дневное время.

Повышенный риск развития рака молочных желез установлен среди медсестер, имевших стаж более 30 лет и работу по сменам, что сопровождалось снижением уровня мелатонина и повышением концентрации эстрогенов в их крови. Высокий онкологический риск характерен также для женского летного состава авиалиний и женщин других профессий, работающих в ночные смены.

Еще в 1964 г. немецкий исследователь В. Йохле обнаружил, что число опухолей молочной железы и обусловленных ими смертей у мышей, содержащихся в помещении с круглосуточным освещением, значительно выше, чем у животных, находившихся в обычном световом режиме. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении других опухолей.



Мутации в гене tau — одном из часовых генов, работающих в клетках супрахиазматического ядра гипоталамуса, — влияют на продолжительность жизни хомячков

Через два года И. О. Смирнова, сотрудница Онкологического научного центра (Москва), обнаружила, что в молочной железе подавляющего большинства самок крыс через семь месяцев после начала воздействия на них постоянного освещения идет развитие гиперпластических процессов и мастопатий. По данным И. А. Виноградовой (Петрозаводский государственный университет), при содержании в условиях постоянного освещения до 18-месячного возраста доживает чуть больше половины самок крыс, при стандартном же освещении — почти 90 % крыс. При этом у 30 % крыс из первой группы были обнаружены спонтанные опухоли, тогда как среди крыс, содержащихся в стандартном режиме освещения, такие опухоли встречались только у 16 %.

Сходный эффект от постоянного освещения был получен в опытах, проведенных в нашей лаборатории Д. А. Батуриным на самках мышей, несущих ген рака молочной железы HER-2/neu. У этих животных было отмечено большее число множественных аденокарцином молочной железы по сравнению с группой самок, содержащихся

при стандартном освещении. Следует отметить, что канцерогенный эффект от постоянного освещения пропорционален интенсивности последнего.

В 1965 г. И. К. Хаецкий из Института проблем онкологии (Киев) впервые сообщил о стимулирующем влиянии постоянного освещения на химически вызванный канцерогенез молочных желез у крыс. Впоследствии, в ряде работ наших и зарубежных исследователей, было доказано активирующее влияние постоянного освещения на развитие у животных опухолей различных локализаций, индуцированных канцерогенами.

При этом воздействие круглосуточного освещения необязательно должно быть постоянным. Так, при проведении наших экспериментов совместно с Д. Ш. Бенишвили крысы, подвергнутые трансплацентарному воздействию канцерогена N-нитрозэтилмочевины, содержащиеся в комнате с включенным светом на протяжении всей беременности и в период вскармливания детенышей, после чего потомство содержалось при обычном световом режиме. Выяснилось, что

даже кратковременное воздействие постоянного освещения на грызунов способствовало в будущем развитию у них опухолей нервной системы и почек при введении канцерогена.

Лекарство против времени?

Таким образом, в результате проведения эпидемиологических и экспериментальных исследований ученые установили, что экологические и генетические факторы, которые повреждают системный и/или местный циркадианный ритм, могут ставить под угрозу временное регулирование деления клеток и усиливать рост опухолей. Но этим их негативное действие на организм не исчерпывается.

Нужно отметить, что даже при благоприятных условиях внешней среды уровень производства мелатонина в организме не остается постоянным в течение жизни. Так, у людей в возрастной группе 60–74 года большинство физиологических показателей претерпевает положительный фазовый сдвиг околосуточного ритма примерно

на 1,5–2 часа вперед. У лиц старше 75 лет нередко возникает десинхронизация секреции многих гормонов, температуры тела, сна и некоторых поведенческих ритмов. С чем это может быть связано? При старении угнетаются, в том числе, и функции шишковидной железы, что проявляется, прежде всего, в нарушении ритма производства мелатонина и в снижении уровня его секреции.

Если эпифиз — солнечные часы организма, то очевидно, что любые изменения длительности светового дня должны существенным образом сказываться на его функциях и, в конечном счете, на скорости старения. И действительно: в ряде работ было показано, что нарушение фотопериодичности может приводить к существенному уменьшению продолжительности жизни.

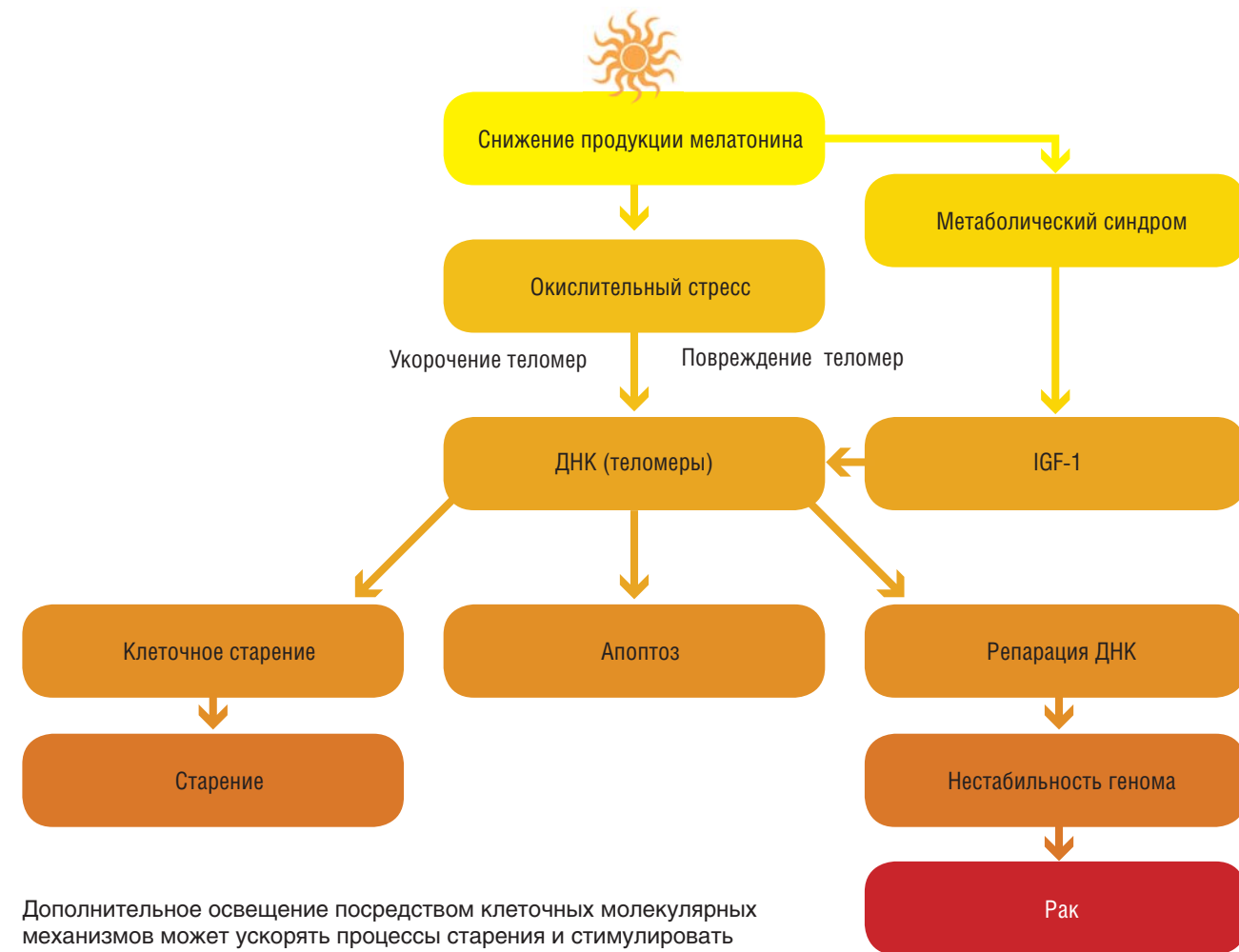
Американские исследователи М. Хард и М. Ральф обнаружили, что у золотистых хомячков с особой мутацией в гене, отвечающем за генерацию ритмических сигналов в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (а именно этими сигналами задается ритм производства мелатонина), продолжительность жизни была на 20 % ниже, чем у контрольной группы животных.

Этот эффект удалось полностью устранить, имплантировав клетки гипоталамуса эмбрионов здоровых хомячков в головной мозг старых мутантных хомячков.

К сокращению продолжительности жизни животных приводит и экспериментальное разрушение супрахиазматического ядра. Это неудивительно, ведь в этих ядрах свою активность проявляет целый набор уже упоминавшихся «часовых» генов. Нарушение функции одного из них (*Per2*) вызывает преждевременное старение мышей и увеличивает их чувствительность к развитию опухолей. Мутации в другом гене циркадианного ритма (*Clock*) приводят к развитию ожирения и метаболического синдрома, а также к преждевременным нарушениям репродуктивного цикла у мышей.

В многочисленных исследованиях показано, что введение мелатонина способно замедлять процессы старения и увеличивать продолжительность жизни лабораторных животных (дрозофил, плоских червей, мышей, крыс). Кроме того, имеются публикации о способности мелатонина повышать устойчивость организма к окислительному стрессу и ослаблять проявления у людей таких заболеваний, как макулодистрофия сетчатки, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, связанных с преклонным возрастом.

Все перечисленное вызывает определенный оптимизм по поводу возможного использования этого гормона в медицинской практике. Безусловно, необходимы дальнейшие всесторонние клинические испытания мелатонина, которые, как представляется, должны существенно расширить область его применения в лечении и профилактике возрастных заболеваний и, в конечном счете, преждевременного старения.



Дополнительное освещение посредством клеточных молекулярных механизмов может ускорять процессы старения и стимулировать образование опухолей

Литература

1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // РФЖ. — 1997. — Т. 83. — № 8. — С. 1–13.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // РМЖ. — 2006. — Т. 14. — № 4. — С. 269–273.
3. Анисимов В.Н., Айламазян Э.К., Батурица Д.А., Забежинский М.А., Алимова И.Н., Попович И.Г., Бениашвили Д.Ш., Мэнтон К.Р., Провинциали М., Франчески К. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика // Журнал акушерских и женских болезней. — 2003. — Т. 52. — № 2. — С. 47–58.
4. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака // Вопросы онкологии. — 2006. — Т. 53. — № 5. — С. 491–498.
5. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г. Мелатонин угнетает канцерогенез толстой кишки, индуцируемый 1,2-диметилгидразином у крыс: эффекты и возможные механизмы // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46. — № 2. — С. 136–148.
6. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И., Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. — М., 2000.
7. Арушанян Э.Б. Хронофармакология на рубеже веков. — Ставрополь, 2005.
8. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. — М., 2004.

Эффекты от постоянного освещения

- Угнетение синтеза и секреции мелатонина
- Увеличение синтеза и секреции пролактина
- Увеличение порога чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами
- Индукция ановуляции и кист яичника
- Стимуляция пролиферативных и опухолевых процессов в молочной железе и в эндометрии
- Усиление образования активных форм кислорода
- Стимуляция атеросклероза и развития метаболического синдрома