

УДК 612.018-616.839-092

КОРШНЯК В.О.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна

## РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В НЕЙРОЕНДОКРИННІЙ РЕГУЛЯЦІЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ НАСЛІДКАМИ ЗАКРИТИХ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВИХ ТРАВМ (огляд літератури)

**Резюме.** У статті на основі даних літератури викладені сучасні уявлення щодо структури та функції епіфіза людини в нормі та при деяких патологічних процесах, а також механізми участі мелатоніну в керуванні циркадними ритмами організму. Розвиток черепно-мозкової травми (ЧМТ) супроводжується змінами структур мозку, що пов'язано з роботою та діяльністю епіфіза. Висловлено припущення щодо участі порушень обміну мелатоніну у формуванні дисфункцій у віддаленому періоді ЧМТ.

**Ключові слова:** епіфіз, мелатонін, закрита черепно-мозкова травма.

Історія науки повна злетів і падінь, а історія вивчення епіфіза — яскравий приклад цього. Як морфологічна структура епіфіза відомий уже більше як дві тисячі років. Давньогрецькі філософи думали, що епіфіз є клапаном, який регулює кількість душі, що необхідно для встановлення психічної рівноваги. Староіндійські філософи вважали епіфіз органом роздумів і перевтілення душі, органом ясновидіння [1, 17].

Гален уперше описав анатомію епіфіза та висунув припущення, що той є регулятором лімфатичних залоз, базуючись на спостереженні, що епіфіз розміщений близько від великої внутрішньомозкової вени [10]. Везалій першим дав зображення цього органа, порівнюючи його із сосною шишкою; його порівняння в подальшому закріпилося в назві епіфіза — «пінеальна залоза». Декарт також не обійшов своєю увагою епіфіз і вважав, що цей орган розподіляє духи тварин між різними органами тіла. Ним були зроблені спроби пояснення психічних хвороб у зв'язку з порушенням структури епіфіза [29].

Із кінця XIX століття розпочався по-справжньому науковий етап вивчення епіфіза. З того часу публікуються наукові експериментальні і клінічні дані щодо структури та функції епіфіза. Спочатку інтенсивно досліджували гістологічну структуру цього органа, зміну структури під час індивідуального розвитку, а також морфологічні особливості шишкоподібної залози у представників різних видів тварин. При вивченні епіфіза ссавців і людини

в різні вікові періоди було встановлено, що з настанням статевої зрілості в епіфізі проходить атрофія і заупнення. Одержані дані сприяли тому, що було зроблено висновок про те, що у ссавців епіфіз є рудиментарним органом і не має яких-небудь життєво важливих функцій. Тим більше в ряді клінічних спостережень були відмічені різні відхилення в гормональній картині у хворих із пухлинами епіфіза, у зв'язку з тим дещо трансформувалося уявлення про епіфіз [16].

На початок 60-х років XX століття припадає новий етап вивчення морфології, біохімії та фізіології епіфіза. У ці роки стали формуватися погляди на епіфіз як ендокринний орган, що бере участь у регуляції широкого спектра вегетативних функцій організму.

Відкриття мелатоніну — гормона епіфіза, який регулює біоритми живих організмів, досить драматичне. А.В. Lerner, дерматолог із Єльського університету, який займався вивченням природи вітиліго, мав за мету знайти хімічну субстанцію, що відповідала б за формування пігментації шкіри

Адреса для листування з автором:  
Коршняк Володимир Олексійович  
Україна, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», відділ нейропсихокібернетики  
E-mail: inpn@ukr.net

© Коршняк В.О., 2016

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

та руйнування пігментів. Під час літературних пошуків була знайдена стаття Маккорд та Аллен (цит. за Wurtman, 1969) [36], датована 1917 р., в якій повідомлялося про те, що здібнені епіфізи великої рогатої худоби, що помістили в банку з пуголовками протягом 30 хвилин, викликали знебарвлення їх шкіри, яка ставала просто прозорою, що давало можливість спостерігати за роботою серця та кишечника.

На початку ХХ століття О. Марбург припустив, що епіфіз — верхній додаток мозку, він виділяє якусь речовину, що пригнічує функції гіпоталамуса і, як результат, гальмує розвиток репродуктивної системи.

В 1953 році А. Лернеру вдалося виділити з епіфізів биків екстракт, що знебарвлював шкіру жаби. Невтомний дослідник і його колеги провели титанічну роботу: вони переробили 250 тис. епіфізів, але виділеної активної субстанції було катастрофічно мало. А. Лернер розумів, що має справу з надактивним гормоном, адже його можливість знебарвлювати шкіру перевищувала таку адреналіну в тисячі разів. Тим часом було прийнято рішення припинити цей експеримент, що затягнувся на довгі роки. Все ж за 1 місяць, що був відведений на завершення робіт, вдалося ідентифікувати структуру основної діючої речовини. Нею виявився N-ацетил-5-метокситриптамін, якому першовідкривач дав більш романтичне ім'я — «мелатонін» (від грец. *melas* — чорний і *tosos* — праця). Своє відкриття А. Лернер подав на суд наукової спільноти на одній сторінці статті, що була опублікована в 1958 р. у *Journal of American Chemical Society*. Окрім того, А. Лернер вперше описав седативний ефект мелатоніну при його введенні людині, але проблему вітіліго вчений так і не розв'язав [26].

Інтерес учених до мелатоніну був не випадковим, це відкриття обумовило появу біохімічних досліджень, спрямованих на з'ясування механізмів утворення мелатоніну [26].

Епіфіз — непарний орган, що утворений випинанням покривки проміжного мозку, розміщений на верхній частині мозку в середній лінії вентрально від мозочка. Маса епіфіза людини — близько 110–150 мг. Паренхіму епіфіза становлять пінеалоцити і гліальні елементи [15, 30]. У ссавців світло сприймається сітківкою, і ця інформація передається нервовими шляхами безпосередньо в гіпоталамус (ретиногіпоталамічний тракт). Із гіпоталамуса сигнали передаються через послідовність нейронів у шийний відділ симпатичного нервового ланцюга і переводяться на висхідні симпатичні волокна, що проходять через шийний ганглії в середину черепа і в кінцевому результаті іннервують епіфіз. Нейромедіатором у даному випадку, як і в усіх структурах з симпатичною іннервацією, є норадреналін. Таким складним шляхом клітини епіфіза одержують інформацію щодо ритмічного чергування світла та темноти [1, 3, 25].

Згідно з сучасним уявленням, на положення провідного водія ритму добового періодизму в головному мозку ссавців претендують супрахіазматичні ядра гіпоталамуса (СХЯ), що одержують інформацію про стан зовнішнього освітлення від фоторецепторів сітківки і за допомогою широких аферентних проєкцій направляють перетворені сигнали до центрів гіпоталамуса, котрий контролює діяль-

ність ендокринних залоз, а також до лімбічних та екстрапірамідних структур [5, 22, 34].

Незаперечним фактом та умовою діяльності всякого ендокринного органа є його тісний зв'язок із центральними нейроендокринними регуляторами — гіпоталамусом і гіпофізом. Цей принцип зберігається і для епіфіза. Тісний гуморальний зв'язок епіфіза як нейроендокринного органа з гіпоталамусом — важливим перетворювачем нервового імпульсу здійснюється, мабуть, головним чином через спинномозкову речовину III шлуночка мозку. Введення специфічних компонентів епіфіза, а саме мелатоніну, в III шлуночок призводить до швидкого його проникнення в гіпоталамус [4].

Мелатонін являє собою нейропептид, який синтезується епіфізом і за допомогою якого епіфіз бере участь в організації та регуляції циклічних процесів. За хімічною структурою мелатонін (N-ацетат-5-метокситриптамін) є похідним біогенного аміну серотоніну, який, у свою чергу, синтезується із триптофану, що надходить в організм з їжею. Потрапляючи із кровотоком в епіфіз, ця амінокислота перетворюється в серотонін у два етапи, з участю ферментів триптофангідроксилази і 5-окситриптофандекарбоксилази. Потім, також у дві стадії, за допомогою ферментів N-ацетилтрансферази та оксііндол-О-метилтрансферази із серотоніну утворюється мелатонін. Синтезована речовина не накопичується в епіфізі, а негайно надходить у кров і ліквор. Чим ближче до епіфіза, тим вища концентрація мелатоніну в біологічних рідинах: вночі у лікворі бокових шлуночків його в 7, а в лікворі третього шлуночка — у 20 раз більше, ніж в плазмі крові. Однак наявність епіфізарного гормону в системі кров'яного русла аж ніяк не є результатом його простої дифузії із ліквору: нічний підйом мелатоніну починається раніше у крові. Мабуть, епіфіз виділяє гормон у вигляді двох окремих порцій: одна, у низькій концентрації, надходить у кров і зв'язується з периферійними органами, а інша, у більш високих концентраціях, — у ліквор та зв'язується з рецепторами мозку [11, 20, 35].

Більша частина мелатоніну, який надійшов у кров, зв'язується з альбуміном — основним білком плазми. Таким чином, мелатонін захищається від швидкого розпаду і сприяє транспортуванню до клітин-цілей. За різними даними, період його дії в організмі людини становить від 30 до 50 хвилин. Метаболізація мелатоніну здійснюється системою ферментів печінки, які зв'язані з цитохромом P-450, а потім виводиться з організму [16, 17].

Молекула мелатоніну невеликих розмірів і дуже ліпофільна, що дозволяє їй проникати через всі перешкоди, включаючи плацентарний і гематоенцефалічний бар'єр. За допомогою мічених радіоактивними ізотопами йоду та тритію встановлено, що мелатонін депонується в сітківці, статевих залозах, селезінці, печінці, тимусі, залозах кишечника. Окрім того, мелатонін може проникати крізь мембрану клітини, зв'язуватися з білками-рецепторами на поверхні ядра, навіть проникати в середину ядра та реалізувати свою дію на рівні ядерного хроматину, безпосередньо впливаючи на генетичний апарат клітини [20, 32, 33].

Епіфіз здорової людини виділяє у кров за ніч близько 30 мкг мелатоніну. Яскраве світло миттєво блокує його

синтез, тому максимальний рівень вмісту мелатоніну в епіфізі та крові людини спостерігається в нічний час, а мінімальний — у ранковий час і вдень. Та обставина, що мелатонін секретується в нічний час, дала привід допустити тісний зв'язок гормону з регуляцією процесів сну. Окрім ритмоорганізуючого ефекту мелатонін має виражену антиоксидантну й імунomodуючу дію. Деякі автори припускають, що таким чином епіфіз за допомогою мелатоніну здійснює контроль над ендокринною, нервовою й імунною системами, інтегрує системну відповідь на несприятливі чинники, впливаючи на резистентність організму [1, 10, 11, 24].

Як оксидант мелатонін діє скрізь, проникаючи через усі біологічні об'єкти. Показано [19], що він має значно більшу антиоксидантну активність, ніж відомі антиоксиданти. Окрім того, він здатний двояко впливати на функцію імунної системи: на фоні її пригнічення спостерігається стимуляція, повторне введення низьких доз мелатоніну тваринам послаблює порушення продукції антитіл і підвищує противірусну стійкість. Також мелатонін позитивно впливає на вуглеводний і жировий обмін, знижує кількість холестерину в крові. Він нормалізує процес окислення ліпідів, зменшуючи таким чином прогресування атеросклерозу, бере участь у гормональній регуляції артеріального тиску, ослаблює в експериментальних тварин тривогу, знижує страх перед больовим покаранням [4]. Такий вплив обумовлений посиленням гальмівних процесів в емоціогенних лімбічних структурах головного мозку за рахунок мобілізації специфічних мелатонінових рецепторів на їх нейронах. Інший механізм регуляторного впливу мелатоніну полягає у зв'язку епіфіза з гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальною системою, яка відіграє провідну роль в ендокринній реалізації відповіді на стрес. На тлі стресової ситуації епіфіз підвищує секрецію мелатоніну, який стримує секрецією кортикостероїдів [4]. Разом з тим у мелатоніну виявлена ще одна властивість — оптимізація діяльності мозку та одночасно протидія патологічним процесам, що обумовлюють її порушення.

Покращення мозкової діяльності під впливом мелатоніну пов'язують із декількома механізмами: антиоксидантною дією, ослабленням глутаматної нейротоксичності, активацією фактора росту нейронів та обмеженням апоптозу нервових клітин.

Роботами ряду авторів показано, що крім світла на продукцію мелатоніну впливає активність електромагнітних полів і температура оточуючого середовища [8, 35].

Установлено, що мелатонін виробляється не тільки в епіфізі, його синтез виявлений майже в усіх органах: у сітківці ока, гардеровій залозі та шлунково-кишковому тракту, тимусі, імунних клітинах, серці, статевих залозах, антральних фолікулах.

Наявність циркадного ритму артеріального та центрального венозного тиску у людей свідчить про участь мелатоніну і в регуляції функцій серцево-судинної системи. На користь цього говорить також присутність рецепторів до мелатоніну в клітинах м'язового шару та ендотелії судин.

В експериментах показано, що видалення епіфіза призводить до стійкого підвищення артеріального тиску, рівень якого знижується до нормальних цифр при екзогенному

введенні мелатоніну. Сам вплив мелатоніну на судинний тонус неоднозначний та залежить від початкового стану судин.

Механізми, за допомогою яких мелатонін впливає на судинний тонус, включають в себе: 1) зв'язування мелатоніну з власними рецепторами гладком'язових клітин та ендотелії судин [30, 32]; 2) вплив на адренергічні та пептидергічні (субстанція Р) закінчення периваскулярних нервів [33, 34]; 3) вплив на адренергічні рецептори або вторинні месенджери в ланцюзі адренергічної стимуляції м'язового скорочення [32]; 4) блокування серотонінергічної стимуляції гладком'язового скорочення [30]; 5) інгібування секреції серотоніну структурами центральної нервової системи [24] та тромбоцитами [28], вазопресину гіпоталамусом [37] та норадреналіну наднирниками [23].

Мелатонін є багатофункціональним гормоном, тому що його рецептори присутні в нейронах різних утворень мозку. Найбільш високий рівень гормону та щільність мелатонінових рецепторів (MT1, MT2, MT3) у передньому гіпоталамусі (преоптична, медіобазальна ділянки), за якими йдуть проміжний мозок, гіпокамп, стріатум та неокортекс. Через ці рецептори мелатонін може впливати на порушення, що виникають у поведінці, прямо втручаючись в роботу ендокринних центрів.

Підвищення концентрації мелатоніну у крові з настанням темряви знижує у людини температуру тіла, зменшує емоційну напруженість, індукує сон, а також частково пригнічує функцію статевих залоз.

Встановлені біологічні ефекти мелатоніну — снодійний, гіпотермічний, антиоксидантний, адаптогенний, синхронізуючий, антистресовий, антидепресивний, імунomodуючий, протисудомний. Мелатонін забезпечує захист клітин мозку: 1) розкладанням пероксиду водню до води та кисню; 2) утилізацією вільних гідроксильних радикалів; 3) активацією природної системи антиоксидантного захисту, через активацію супероксиддисмутази та каталази [19]. Взагалі відхилення в роботі епіфіза (а відповідно, і порушення продукції мелатоніну) відзначаються при будь-якій патології людини, що визначається наступними чинниками: а) в міру старіння організму епіфіз піддається інволюції; б) з віком прогредієнтно знижується продукція мелатоніну; в) інволюція епіфіза та зниження синтезу мелатоніну відбуваються поряд із багатьма видами вікової патології; г) показана пряма залежність від дефіциту мелатоніну ряду хвороб нервової системи — хвороби Паркінсона, Альцгеймера; г) епіфізарна недостатність спричинює розвиток імунodefіцитних станів, ряду захворювань внутрішніх органів (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, ішемічної хвороби серця) та гінекологічної патології (дисменорея). Виходячи із вищевказаних біологічних ефектів мелатоніну, можна передбачити його важливу роль в терапії багатьох неврологічних захворювань, в першу чергу судинних порушень головного мозку. До цього потрібно додати властивість мелатоніну зменшувати в мозковій тканині глутаматну нейротоксичність, агресивність окису азоту, активувати фактори росту нейронів і одночасно обмежувати апоптоз нервових клітин.

Спираючись на результати великої кількості експериментальних досліджень, вдалося обґрунтувати роль

епіфіза як одного із мозкових апаратів, що сприяє захисту організму від зовнішніх негараздів, у тому числі і від стресу. На користь цього свідчать дві групи аргументів. По-перше, судячи з морфологічних і біохімічних даних, залоза змінює структурно-функціональні характеристики у відповідь на різний стресорний вплив. По-друге, введення препарату епіфізарних пептидів і мелатоніну чітко обмежує прояви стресорної реакції, у тому числі супутні зміни в емоційній сфері.

Останніми роками виявлена ще одна властивість мелатоніну — оптимізація когнітивної діяльності мозку та одночасна протидія патологічним процесам, які обумовлюють її порушення, що має місце у хворих із віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Експериментально виявлено [7], що гормони щитоподібної залози, які секретуються фолікулярним і парафолікулярним апаратом, здійснюють протилежний вплив на процеси формування нічного піка мелатоніну; тироксин виступає як стимулятор, а тиреокальцитонін — як інгібітор мелатонінотворюючої функції епіфіза. Встановлено, що гіпоталамічний тиреоліберин і гіпофізарний тиреотропін впливають на гормональну активність епіфіза не безпосередньо, а через стимуляцію біосинтезу тиреоїдних гормонів (трийодтиронін, тироксин) у щитоподібній залозі. Отримані докази того, що ці гормони можна розглядати як стимулятори в біосинтезі та секретії мелатоніну у різні сезони, проте сила їх дії на мелатонінотворюючу функцію епіфіза та біохімічні шляхи досягнення кінцевого результату суттєвим чином залежить від тривалості світлового дня, обумовленого порогом року.

Епіфіз і щитоподібна залоза взаємодіють за принципом негативного зворотного зв'язку: доповнюють існуючі уявлення про роль тиреоїдних гормонів у функціонуванні пінеальної залози.

Окрім того, вивчення динаміки змін функціонального стану епіфіза у відповідь на дію іонізуючої радіації в малих дозах (0,25 Гр) показали, що епіфіз на цей вплив реагує порушенням метаболізму серотоніну в пінеалоцитах, а також, що ці реакції мають виражений фазний характер. Одержані дані свідчать, що у віддаленому періоді після опромінення розвиваються явища гіпопінеалізму, що розглядається як одна із центральних ланок в механізмі розвитку захворювань післярадіаційного генезу. Припускають, що зниження мелатонінотворюючої функції епіфіза відбувається за рахунок зменшення адренергічних впливів та активності NAT.

Серед інших гормонів вплив на синтез мелатоніну встановлений для адренкортикотропного гормону (АКТГ). Під впливом АКТГ має місце збільшення концентрації епіфізарного гормону, що здійснюється переважно за рахунок збільшення маси органа. Це також свідчить про наявність тісного зв'язку між кортикотропною функцією гіпофіза та мелатонінотворюючою активністю епіфіза. Гормони гіпофізарно-адренкортикальної системи, впливаючи на біосинтетичні та метаболічні процеси в епіфізі, посилюють формування нічного піка мелатоніну і, таким чином, запобігають появі ушкоджень, які викликає надлишок глюкокортикоїдів. Тут варто підкреслити, що за умов активації гіпофізарно-адренкортикальної системи при

стресі посилення мелатонінотворюючої функції епіфіза відбувається незалежно від світлового режиму, тобто аналогічна реакція спостерігається як удень, так і вночі.

Експериментально було показано [7], що епіфіз активно залучається у відповідь на гіпотермію зміною шляхів метаболізму серотоніну в пінеалоцитах та співвідношеннях між окремими окси- та метоксиіндолами і зазнає фазних змін, а саме фази збудження, нормалізації та виснаження мелатонінотворюючої функції, що, у свою чергу, доповнює уявлення щодо ролі мелатоніну в терморегуляції.

На сьогодні встановлено, що порушення мелатонінотворюючої функції епіфіза може бути як вродженим, так і набути в процесі життєдіяльності, внаслідок дії різноманітних негативних факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. Реакція пінеалоцитів на той чи інший вплив залежить не тільки від інтенсивності і тривалості його дії, але й від гормональної насиченості організму, на тлі якої здійснюється цей вплив.

Розкриття основних механізмів регуляції цього нейроендокринного органа мозку дає можливість наукового обґрунтування розробки схем профілактики та лікування багатьох захворювань, що розвиваються внаслідок порушення гормональної активності ендокринних залоз і метаболічних процесів на тлі функціонального гіпопінеалізму [7].

У роботах А.М. Хелімського [18] продемонстровано, що соціальний стрес став головною рушійною силою еволюції людини, яка реалізується через епіфіз та його основний гормон мелатонін. На його думку, хронічний стрес матері під час вагітності, який характерний для мегаполісів, підвищує рівень кортикостероїдів (гормонів стресу), що проникають через плаценту та пригнічують формування і розвиток епіфіза плода. За першу половину минулого століття середня маса епіфіза зрілого плода знизилася, за його даними, майже у 2 рази! Така реакція пов'язана з умовами життя в постіндустріальному суспільстві, з характерною дією стресуючих факторів не тільки протягом дня, але і ввечері (залиті яскравим світлом нічні міста — ефект Едісона, нічний шум від автомобілів, літаків, нічні розбурхуючі телевізійні передачі), що спричинює руйнування звичайного для людини чергування періодів «активність — спокій» і «сон — неспання» та доповнює механізм пошкодження структурно-функціональної організації епіфіза.

Зниження пригнічуючої дії мелатоніну на функцію гіпофіза посилює викид гормонів росту та стресу, статевих гормонів, що проявляється в підлітковій акселерації. У цьому не було нічого поганого, якби вона часто не мала дисгармонічного характеру, що проявляється в диспропорційному рості, ранньому статевому дозріванні, ожирінні, гіпертиреозах, посиленні агресивних реакцій при фрустрації.

Розкриття основних механізмів регуляції цього нейроендокринного органа мозку дає можливість наукового обґрунтування розробки схем профілактики та лікування багатьох захворювань, що розвиваються внаслідок порушення гормональної активності ендокринних залоз і метаболічних процесів на тлі функціонального гіпопінеалізму [7].

Значна роль в діяльності механізмів регуляції періоду «сон — неспання» відводиться циркадним ритмам, у синхронізації яких активну участь беруть СХЯ гіпоталамуса та гормон епіфіза мелатонін. Нейрони СХЯ одержують аферентну стимуляцію від фоторецепторів через ретиногіпоталамічний тракт, гістамінергічні нейрони туберомамільярних ядер заднього гіпоталамуса, стовбура мозку за участю серотонінергічних і холінергічних рецепторів [21].

Поєднання впливу СХЯ та мелатоніну обумовлено тим, що останній через взаємодію з протеїнами МТ<sub>1</sub> та МТ<sub>2</sub> меланінергічних рецепторів, які виявлені в гіпокампі, стріатумі, хвостатому ядрі, чорній субстанції, покривці мозку, регулює активність нейронів цих структур [29–31].

Можливість участі мелатоніну в регуляції циклу «сон — неспання» пов'язують з тим, що найнижча концентрація мелатоніну (1–3 нк/мл) визначається вдень. За дві години до відходу до сну вона починає зростати. Після викнення світла концентрація мелатоніну швидко зростає до 100–300 нк/мл: у ранковий час зазвичай вона починає знижуватися, цей процес закінчується після пробудження. Мелатонінова крива у здорової людини дуже стабільна. Індивідуальні відмінності її характерні для кожної особистості.

Вище ми згадували про пошкодження при легкій ЧМТ структур гіпоталамуса, стовбура мозку, медіобазальних ядер [14]. Оскільки для нейронів цих структур, з одного боку, характерна чутливість до мелатоніну, а з іншого — участь в регуляції циклу «сон — неспання», можливо припустити, що саме зміни в секретії мелатоніну внаслідок ЧМТ і є тим патогенетичним механізмом, що бере участь у формуванні вегетативних порушень як наслідків ЧМТ.

Нами було показано [12], що у хворих із віддаленими наслідками легкої ЧМТ спостерігається підвищення рівня протимозкових антитіл і циркулюючих імунних комплексів, що є одним із критеріїв прогресивності захворювання. Наявність нейроспецифічних автоантитіл у даної групи підтверджує прогресивність процесу запущеного вторинних автодеструктивних біохімічних процесів у віддаленому періоді [9]. Поряд з тим у цих пацієнтів спостерігається підвищення рівня мелатоніну у крові, що може бути зумовлено, з одного боку, компенсаторною реакцією, яка спровокована травмою на ті порушення, що мають місце у віддаленому періоді. З іншого боку, це спроба нормалізації та пригнічення запальних автоімунних реакцій до різних структур мозку. В цьому випадку вторинна мобілізація залози може розглядатися як захисний феномен, що спрямований на боротьбу з дисрегуляторними порушеннями, що виникли після травми, та нормалізацію ритмічних процесів. Відповідно, щоб зменшити реакцію тих процесів, відбувається посилена продукція мелатоніну, який на клітинному рівні здатен забезпечити комплексну нейропротекцію, спрямовану на обмеження масштабів пошкодження мозкової тканини та нормалізацію енергетичного обміну і порушених функцій нейромедіаторних механізмів.

Поряд з тим вивчення функції мелатоніну при наслідках закритих черепно-мозкових травм залишається ще не досить вивченим. Потрібен час і робота багатьох вчених, щоб остаточно зрозуміти його роль не тільки при ЧМТ, але й інших захворюваннях нервової системи.

## Список літератури

1. Анисимов В.Н. Мелатонин — роль в организме, применение в клинике. — СПб.: Система, 2007. — 40 с.
2. Анисимов В.Н. Физиологическая функция эпифиза (геронтологический аспект) // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 1-13.
3. Арушанян Э.Б. Эпифиз и депрессия // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 1991. — Т. 91, № 6. — С. 108-112.
4. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г., Эльбекьян К.С. Место эпифизарно-адренортикотикальных отношений в поправочной регуляции поведения // *Успехи физиол. наук*. — 1993. — Т. 24, № 4. — С. 12-28.
5. Арушанян Э.Б. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 73-80.
6. Арушанян Э.Б., Наумов С.С., Пономарева В.А. Защитное влияние мелатонина на поведенческие и морфологические расстройства, вызываемые черепно-мозговой травмой у крыс в разное время суток // *Экспер. и клин. фармакол.* — 2009. — № 73. — С. 18-21.
7. Бондаренко Л.О. Значения взаимодействия факторов внутреннего и внешнего среды в регуляции функциональной активности пинеальной залози: Автореф. дис... д-ра биол. наук. — К., 2003. — 36 с.
8. Бреус Т.К., Рапопорт С.И. Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты // *Советский спорт*. — 2003. — 192 с.
9. Григорова Г.А., Куфтерина Н.С. Динамика когнитивных змін у хворих із наслідками закритої черепно-мозкової травми // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2012. — № 3(49). — С. 145-149.
10. Евтушенко С.К. Мелатонин и его роль в экспериментальной и клинической нейроиммунологии / С.К. Евтушенко // *Журн. неврол. психиатрии*. — 1994. — Т. 94, № 3. — С. 93-99.
11. Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин и сон // *Мелатонин в норме и патологии*. — М., 2004. — С. 182-197.
12. Коршняк В.О. Динамика мозкоспецифичних білків та мелатоніну до та після мікрохвильової резонансної терапії у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми // *Укр. вісник психоневрології*. — 2015. — Т. 23, вип. 4(85). — С. 14-16.
13. Левин Я.И. Депрессия и сон // *Лечащий врач*. — 2008. — № 8. — С. 11-14.
14. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Филатова М.М. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. — М., 2008. — 158 с.
15. Шатило В.Б. Мелатонин: физиологические функции, фармакологические эффекты и возможные области применения в медицине // *Журн. практ. врача (Украина)*. — 1999. — № 6. — С. 35-41.
16. Шрейбер В. Патопфизиология желез внутренней секреции. — Прага: Авиценум, 1987. — С. 448-451.
17. Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. — М.: Мир, 2005. — Т. 2. — 412 с.
18. Хелимский А.М. Дисгармоническая акселерация как возможная область применения нейропептидов эпифиза // *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии (тез. докл. 1-й Всес. конф.)*. — Томск, 1985. — С. 129-131.

19. Abarran M.T., Lopez-Burillo S., Pablos M.I. et al. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light // *J. Pineal. Res.* — 2001. — V. 30. — P. 227-233.
20. Anton-Tay F., Wurtman R.J. Regional Uptake of H3-Melatonin from blood or cerebrospinal fluid by rat brain // *Nature.* — 1969. — № 221. — P. 474-475.
21. Beine B. Neurophysiologic basis of sleep and wakefulness // *Fundamentals of sleep technology* / Ed. by N. Butkov, T. Lee-Choing. — LWW: Philadelphia, 2007. — P. 11-17.
22. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis // *Sleep Medicine Reviews.* — 2005. — Vol. 9. — P. 41-50.
23. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women // *J. Pineal. Res.* — 1997. — V. 22. — P. 16-19.
24. Chuand J.I., Chen S.S., Lin M.T. Melatonin decrease brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats // *Pharmacology.* — 1993. — V. 47. — P. 91-97.
25. Kelso M.L., Scheff N.W., Scheff S.N. Melatonin and minocycline for combinatorial therapy to improve functional and histopathological deficits following traumatic brain injury // *Neurosci Lett.* — 2011. — 488. — P. 60-64.
26. Lerner A.B., Case J.D., Heitzelman R.V. Structure of Melatonin // *J. Am. Chem. Soc.* — 1959. — T. 81. — P. 6084-6086.
27. Maldonado D., Murillo-Cabezas F., Terron M.P. et al. The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma // *J. Pineal. Res.* — 2007. — 42. — P. 1-11.
28. Martin F.J., Aienza G., Aldegunde M., Miguez J.M. Melatonin effect on serotonin uptake and release in rat platelets: diurnal variation in responsiveness // *Life Sci.* — 1993. — V. 53. — P. 1079-1087.
29. Muzet A. Alteration of sleep microstructure in psychiatric disorders // *Dialogues in clinical neuroscience.* — 2005. — Vol. 7, № 4. — P. 315-321.
30. Satake N., Oe H., Sawada T., Shibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta: possible endothelium dependent relaxation // *Gen. Pharmacol.* — 1991. — V. 22. — P. 1127-1133.
31. Saper C.B., Lu J., Chou T.C. et al. The Hypothalamic integrator for circadian rhythms // *Trend. Neurosci.* — 2005. — Vol. 28. — P. 152-157.
32. Srinivasan V., Cardinali D.P., Srinivasan U.S. et al. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinsons disease: focus on sleep and neuroprotection // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2011. — Vol. 4(5). — P. 297-317.
33. Weekley L.B. Effects of melatonin on isolated pulmonary artery and: role of vascular endothelium // *Pulm. Pharmacol.* — 1993. — V. 6. — P. 149-154.
34. Weekley L.B. Effects of melatonin on pulmonary and coronary vessels are exerted through perivascular nerves // *Clin. Auton. Res.* — 1993. — V. 19. — P. 149-154.
35. Weekley L.B. Pharmacologic studies on the mechanism of melatonin-induced vasorelaxation in rat aorta // *J. Pineal. Res.* — 1995. — V. 19. — P. 133-138.
36. Weydah A., Sothorn R.B., Cornelissen G., Wetterberg L. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N // *Biomed. Pharmacother.* — 2001. — V. 55(Suppl. 1). — P. 57-62.
37. Wurtman R.J. The pineal gland in relation to reproduction // *Amer. J. Obster. and Gynecol.* — 1969. — V. 104. — P. 320-326.
38. Yasin S., Bojanowska E., Forsling M.L. The in vivo effect of melatonin on neurohypophysial hormone release in the rat // *J. Physiol.* — 1994. — V. 475. — P. 142-145.

Отримано 26.04.16 ■

Коршняк В.А.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина

## РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЗАКРЫТЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ (обзор литературы)

**Резюме.** На основании данных литературы в статье изложены современные представления о структуре и функции эпифиза человека в норме и при некоторых патологических процессах, а также механизмы участия мелатонина в регуляции циркадных ритмов организма. Развитие черепно-мозговой травмы (ЧМТ) сопровождается изменениями структур

мозга, которые связаны с работой и деятельностью эпифиза. Высказано предположение об участии нарушений обмена мелатонина в формировании дисфункций в отдаленном периоде ЧМТ.

**Ключевые слова:** эпифиз, мелатонин, закрытая черепно-мозговая травма.

Korshniak V.O.

State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

## THE ROLE OF MELATONIN IN NEUROENDOCRINE REGULATION OF THE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF CLOSED CRANIOCEREBRAL INJURIES (Literature Review)

**Summary.** On the basis of literature data the article deals with the modern ideas about the structure and function of human epiphysis cerebri in norm and under some pathological processes, as well as the mechanisms of melatonin involvement in the regulation of circadian rhythms of the body. The development of traumatic brain injury is

associated with changes in the brain structures, which are related to the function and activity of the pineal gland. It was suggested that violations in melatonin metabolism influenced the formation of dysfunctions in the remote period of traumatic brain injury.

**Key words:** epiphysis cerebri, melatonin, closed craniocerebral injury.