

АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ БУКАЛЁВ

кандидат медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом, Республиканская больница им. В. А. Баранова (г. Петрозаводск)
max-andy@yandex.ru

ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА ВИНОГРАДОВА

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
iri89569627@yandex.ru

РОЛЬ ЭПИФИЗА В ОРГАНИЗМЕ

В статье рассматривается роль и значение эпифиза в организме в свете современных научных исследований. Приводятся данные по истории изучения, анатомии, гистологии и физиологии эпифиза. Обсуждаются вопросы геропротекторного и антиканцерогенного действия мелатонина и нейропептидов эпифиза и их роли в регуляции циркадианных ритмов организма и его антиоксидантной защите.

Ключевые слова: эпифиз, мелатонин, циркадианные ритмы

Открытия 50-х годов XX века в области биохимии и физиологии эпифиза вызвали повышенный интерес к этой железе. Внимание к эпифизу со стороны исследователей объясняется прежде всего широким спектром биологической активности его основного гормона – мелатонина и пептидов эпифиза, участвующих в регуляции нервной [13], [21], эндокринной и иммунной систем [1], [6], [12], [26]. Расширяются исследования, связанные с оценкой функции эпифиза, его гормонов и пептидов при разнообразных физиологических и патологических состояниях организма, а также в качестве составной части диффузной нейроиммуноэндокринной системы (ДНИЭС) [13].

Первое описание анатомии эпифиза было сделано александрийским врачом Герофилом за 300 лет до н. э., а название он получил от Галена (II век н. э.), который назвал эту железу шишковидным телом за внешнее сходство с сосновой шишкой.

Впоследствии в литературе появились описания патоморфологических изменений и гистологического строения шишковидного тела. Ж. Винслоу (1732), К. Бурдах (1882) относили шишковидное тело к нервным ганглиям. Г. Швальбе (1881) считал шишковидное тело железой. В начале XX века невролог О. Марбург предположил, что эпифиз выделяет какое-то вещество, угнетающее функции гипоталамуса и как следствие – развитие репродуктивной системы [13], [18].

Новая волна признания шишковидной железы начинается с конца 50-х годов прошлого столетия: в 1959 году А. Лернер с сотрудниками идентифицировал фактор, просветляющий пигментальные клетки головастика, из экстрактов пинеальных желез быка и назвал его мелатони-

ном [40]. С тех пор появились сотни научных работ, посвященных изучению самых разнообразных сторон действия эпифиза в организме. Вместе с тем очевидно и то обстоятельство, что эпифиз до сих пор остается наименее исследованным эндокринным органом. Современный этап в изучении эпифиза с полным основанием можно назвать этапом первых находок, определения феноменов и построения исходных концепций [28], [32].

Анатомически эпифиз расположен в задней части III желудочка в борозде между передними бугорками пластинки четверохолмия. Шишковидное тело представляет собой непарное округлое или шарообразное образование красновато-бурого цвета. Его величина и вес меняются с возрастом. Железа взрослого человека имеет длину 5–15 мм, ширину 3–10 мм, толщину 2–6 мм и массу около 170 мг. Вентральная, обычно более выпуклая поверхность эпифиза находится в своеобразном ложе, образованном бороздой, отделяющей друг от друга верхние холмики крыши среднего мозга [12], [18]. К дорсальной поверхности шишковидного тела прилежит надшишковидное углубление, или надпинеальный карман, который сообщается с полостью третьего желудочка. Над дорсальной поверхностью шишковидного тела нависают спайка свода и валик мозолистого тела [20].

Данные сравнительной анатомии и эмбриологии указывают на близкое родство эпифиза и теменного глаза. Первоначально существовали «первичные» боковые глаза в виде светочувствительных клеток первично нервной ленты. При погружении этой ленты вглубь тела и ее замыкании в нервную трубку «первичные» боковые глаза постепенно превращаются в «окончательные» боковые глаза с инвертированной

сетчаткой, то есть со светочувствительными клетками, воспринимающая поверхность которой повернута от света [18], [20].

Зачатки эпифиза появляются у эмбрионов человека на 6–7-й неделе внутриутробного развития [20]. Эпифиз в это время представляет собой выпячивание крыши промежуточного мозга, то есть является частью эпиталамуса. В дальнейшем происходит миграция этого выступа мозгового пузыря вглубь мозга и его дифференцировка в эпифиз [20]. Клеточная масса органа представлена спонгиозными областями, которые дают начало нейроглии: эпендиме, астроглии, олигодендроглии. В результате перемещений разных спонгиозных элементов (астроглии, олигодендроглии и эпендимы) формируется своеобразная пинеальная ткань. Позднее в эпифиз проникает микроглия. В 3,5 месяца эмбриона эпифиз вполне оформлен [21].

Шишковидная железа окружена мягкой мозговой оболочкой, которая формирует капсулу органа. Капсула и прослойки соединительной ткани построены из рыхлой волокнистой соединительной ткани, они образуют строму железы и разделяют ее паренхиму на дольки [21].

Пинеальная железа тесно связана со всеми диэнцефальными элементами, реализуя свои гуморальные связи через кровь и цереброспинальную жидкость. Система желудочков мозга позволяет гуморальным сигналам эпифиза достигать ядер гипоталамуса [1]. Большинство нервов эпифиза представлено волокнами клеток верхних шейных симпатических ганглиев [1], [20].

Гистологически паренхима шишковидной железы состоит из пинеальных и глиальных клеток. Кроме того, имеются периваскулярные фагоциты. В эпифизе находят два типа клеток: пинеалциты (около 95 % клеток, большие, светлые клетки) и астроциты (глиальные клетки, темные, с овальными ядрами) [20].

Пинеалциты и астроциты имеют длинные отростки. Пинеалциты обнаруживаются во всех долях, располагаются преимущественно в центре – это секретирующие клетки. Они имеют большое овальное пузыревидное с крупными ядрышками ядро. От тела пинеалцита отходят длинные отростки, которые переплетаются с отростками глиальных клеток. Отростки, булавовидно расширяясь, направляются к капиллярам и контактируют с ними. Пинеалциты лучше всего демонстрируются при импрегнации серебром [39].

В цитоплазме пинеалцитов обнаруживаются многочисленные митохондрии, хорошо развитый комплект Гольджи, лизосомы, пузырьки агранулярной эндоплазматической сети, рибосомы и полисомы. Пинеальные клетки большие, светлые, с крупными ядрами, многоугольной формы. К 10–15 годам жизни в них появляется пигмент (липохром) [39].

Морфологические проявления секреции шишковидной железы: внутриядерные бледно-базофильные включения пинеальных клеток, вакуолизация их цитоплазмы, базофильные или оксифильные капли коллоида в клетках. Секреторная активность в эпифизе стимулируется светом и темнотой [4].

Между секреторными клетками и фенистированными капиллярами располагаются глиальные клетки. Они преобладают на периферии долек. Эти клетки – мелкие, с компактной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, многочисленными отростками. Глиальные клетки напоминают астроциты, имеют многочисленные ветвящиеся отростки, округлое плотное ядро, элементы гранулярной эндоплазматической сети и структуры цитоскелета [18], [40].

Иннервация эпифиза осуществляется симпатическими нервными волокнами верхних шейных узлов симпатического ствола, которые, подходя к шишковидному телу, образуют шишковидный нерв. В биохимическом отношении эпифиз млекопитающих является весьма активным органом, который вырабатывает ряд биогенных аминов (серотонин, мелатонин, норадреналин и гистамин), различные пептиды и ферменты, участвующие в превращении этих соединений [7], [40].

Таким образом, пинеалциты эпифиза продуцируют гормоны, представленные двумя биохимическими типами молекул – биогенными аминами и регуляторными нейропептидами [1]. Мелатонин был открыт в 1958 году и является наиболее хорошо изученным гормоном эпифиза [1]. Роль эпифизарных регуляторных нейропептидов исследована в меньшей степени. К настоящему времени в пинеальной железе обнаружена экспрессия вазоинтестинального пептида (VIP), нейропептида Y (NPY), субстанции P, вазопрессина, бомбезина, опиоидных пептидов, гипофизарного активирующего аденилатциклазу пептида (РА-САР), эндотелина и др. [1].

Наличие в пинеалцитах биогенных аминов, а также способность к захвату и декарбоксилированию их предшественников позволяет отнести клетки эпифиза к клеткам APUD-системы, являющейся составной частью ДНИЭС [15]. ДНИЭС – единая функциональная биологическая система, клетки которой расположены практически во всех висцеральных органах. Клетки ДНИЭС продуцируют биогенные амины и регуляторные пептиды, идентичные таковым в центральной нервной, иммунной, эндокринной системах, и выполняют роль местных регуляторов гомеостаза [12], [15].

Гормон эпифиза мелатонин, представляющий собой 5-метокси-N-ацетилтрипамин, является производным индола – серотонина. Начальным звеном биосинтеза мелатонина является триптофан, поступающий с пищей, затем происходят следующие превращения: 5-гидрокситриптофан

→ 5-гидрокситриптамин (серотонин) → N-ацетилсеротонин → мелатонин. Мелатонин быстро поступает в кровь и быстро из нее исчезает. В печени человека происходят его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроновой кислотой с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) – главного метаболита, который выводится с мочой. Его суточная экскреция достоверно отражает продукцию мелатонина [11].

Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением – вот почему биосинтез этого гормона происходит в темное время суток [4], [6], [22].

Мелатонин обладает широким спектром метаболических и гомеостатических свойств, в силу этого он сам и посредством своих метаболитов осуществляет важную функцию регуляторов процессов гомеостаза. Наиболее важными физиологическими проявлениями действия мелатонина являются усиление обменных процессов, влияние на пигментный обмен, регуляция суточных и сезонных ритмов, антигонадотропный эффект. Мелатонин также обладает пролиферотропным действием, модулируя дифференцировку и апоптоз клеток, он участвует в регуляции зрительной функции, повышает сопротивляемость организма стрессам и подавляет действие свободных радикалов [1], [13], [21].

Мелатонин стимулирует иммунный ответ как по В-, так и по Т-системе, но это действие зависит от исходного состояния иммунокомпетентных органов [15], [26], [39]. Между количеством лимфоцитов и уровнем мелатонина определяется обратная взаимосвязь, то есть прослеживается определенная адаптивная направленность в воздействии мелатонина на иммунитет [26], [39]. Большинство исследователей, изучавших возрастные особенности шишковидной железы, считают ее органом, подвергающимся постепенной инволюции. После 10-летнего возраста появляются признаки обызвестления, выражающиеся в отложении так называемого мозгового песка (*acervulus cerebri*) [1], [42]. Мозговой песок состоит из органической основы – коллоида, пронизанного углекислым и фосфорнокислым кальцием и магнием. Одновременно с возрастной перестройкой структуры шишковидной железы претерпевает изменения и ее сосудистая сеть. Мелкопетлистая, богатая анастомозами артериальная сеть, свойственная железе новорожденного, заменяется с возрастом продольными слабо ветвящимися артериями. Следует, однако, подчеркнуть, что специфическая паренхима железы сохраняется до глубокой старости. По-видимому, функциональная активность шишковидной железы с возрастом постепенно снижается, но не утрачивается полностью [21], [26], [36].

Отправные моменты физиологии эпифиза состоят в следующем. Мелатонин образуется

в клетках эпифиза и затем секретируется в кровь. Световая информация воспринимается глазами, передается в эпифиз по нейронам супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. В темное время суток сигналы от СХЯ вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических окончаний. Эпифиз здорового взрослого человека, имеющий массу немногим более 100 мг, ежедневно выделяет в кровь около 30 мкг мелатонина. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, и поэтому его максимальный уровень в эпифизе и в крови человека и животных наблюдается в ночные часы, а минимальный – в утренние и дневные [1], [5].

Необходимо отметить, что в организме присутствует и экстрапинеальный мелатонин, то есть синтезированный вне эпифиза. Честь открытия экстрапинеальной продукции мелатонина принадлежит российским ученым Н. Т. Райхлину и И. М. Кветному. В 1975 году они установили, что способностью синтезировать мелатонин обладают клетки червеобразного отростка кишечника [37].

Эпифиз с помощью мелатонина участвует в организации суточного периодизма и регуляции циклических процессов, выступая посредником между пейсмекерным механизмом ядер и периферическими органами. Он вместе с СХЯ гипоталамуса входит в систему биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах старения [1], [3], [21], [40]. Физиологические функции эпифиза в организме весьма многообразны [18], [22], [21].

Удаление эпифиза приводит к практически полному исчезновению мелатонина из кровеносного русла. У эпифизэктомизированных лабораторных животных (крыс) ускоряется половое созревание, продлевается овуляторная фаза цикла, наблюдается снижение уровня инсулина и толерантности к глюкозе, повышение уровня холестерина и свободных жирных кислот [20], [38]. У человека следствием эпифизэктомии (предпринятой в связи с развитием опухоли) является нарушение различных циркадианных ритмов, например водно-солевого обмена, повышение артериального давления и другие изменения [21].

Основными функциями эпифиза в организме являются: регуляция циркадианных и сезонных ритмов организма; регуляция репродуктивной функции; антиоксидантная защита организма; противоопухолевая защита. Есть основания полагать, что эпифиз является «солнечными часами старения» [1], [2], [3], [7], [31], [35].

Большое количество исследований посвящено роли эпифиза и его гормонов в противоопухолевой резистентности организма [4], [8], [9], [10],

[11], [16], [27], [39]. Реализуется данное действие прежде всего через гормоны за счет влияния на клеточное деление, ингибицию некоторых обменных нарушений, лежащих в основе опухолевого роста.

Установлено, что применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие опухолей у животных [4], [16], [24], [29], [30]. Угнетение активности эпифиза избыточным освещением и эпифизэктомия оказывают стимулирующее воздействие на рост перевиваемых, индуцированных канцерогенами и спонтанных новообразований молочной железы; стимуляция функции эпифиза, введение экстрактов эпифиза или мелатонина обладают противоопухолевым эффектом [1], [2], [8], [30], [35], [36], [41], [42].

Антиопухолевые эффекты мелатонина могут включать его влияние на синтез и секрецию гипофизарных и половых гормонов, вовлеченных в рост опухолей, модуляцию им иммунного ответа на наличие опухолевых клеток, действие как эндогенного антиоксиданта и его прямые цитостатические эффекты [3], [5], [22], [31].

Воздействие света уменьшает ночную продукцию мелатонина, что приводит к увеличению уровня женских половых гормонов, стимулирующих пролиферацию ткани молочной железы и эндометрия [3], [37]. Постоянное освещение также увеличивает частоту развития железистого рака молочной железы и укорачивает латентный период их развития в условиях воздействия химических канцерогенов [2], [3], [25], [29], [32], [34], [36].

Вместе с тем эксперименты на животных продемонстрировали ингибирующее влияние на спонтанный и индуцированный канцерогенез световой депривации [2], [5], [8], [10], [42] или введения экзогенного мелатонина [2], [4], [16], [24], [29]. В эпидемиологических исследованиях установлено 36 % повышение риска рака молочной железы у женщин, работавших в ночную смену [37]. В то же время у слепых женщин, имевших высокий среднесуточный уровень мелатонина в крови, риск развития рака молочной железы в 2 раза ниже, чем у зрячих [1], [3], [21]. Это подтверждает профилактическое действие гормона в отношении развития злокачественных новообразований.

Под влиянием мелатонина снижается пролиферация этих клеток, увеличивается число клеток, умирающих в результате апоптоза, снижается метастазирование. Кроме того, он оказывает прямое воздействие на опухолевые клетки – увеличивает продолжительность клеточного цикла (за счет удлинения фаз G1, G2 и задержки начала S-стадии), что позволяет опухолевым клеткам достигнуть большей степени дифференцировки [31].

Рак матки. В ряде исследований показана обратная связь между нарушением синтеза мелатонина и развитием рака тела матки. Приво-

дятся данные о том, что содержание мелатонина в крови у онкобольных на 50 % ниже, чем у здоровых женщин [28].

Рак молочной железы. У женщин с ранними клиническими стадиями первичного рака молочной железы выявлено значительное снижение пика концентрации мелатонина. Кроме того, отмечено снижение суточной экскреции мелатонина (на 30 %) и экскреции гормона во второй половине дня и ночью (на 50 %) по сравнению с контрольной группой [28].

Рак предстательной железы. Мелатонин препятствует развитию гормонально-чувствительных аденокарцином простаты, угнетая гонадотропную функцию гипофиза и синтез тестостерона. Ночная секреция мелатонина значительно снижена у больных с низкодифференцированными опухолями железы [29].

Рак легкого. У больных с первичным раком легкого достоверно снижена ночная экскреция мелатонина по сравнению с обследованными лицами контрольной группы [29].

Рак желудка. В исследовании Т. В. Кветной и И. В. Князькина (2003) показано статистически достоверное снижение ночной экскреции мелатонина у мужчин с первичным раком желудка по сравнению с пациентами группы неопухолевого контроля аналогичного возраста [11].

Таким образом, результаты экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют об участии эпифиза и мелатонина в предупреждении развития и прогрессирования злокачественных опухолей.

В опытах В. Н. Анисимова и соавторов мелатонин применялся у 50 самок мышей линии СВА с 6-месячного возраста до естественной гибели. У мышей, получавших мелатонин, достоверно уменьшалась интенсивность свободно-радиальных реакций в сыворотке крови, мозге и печени. После 22-месячного возраста наблюдалось заметное снижение смертности в опытной группе, вследствие чего кривая выживаемости смещалась вправо по сравнению с кривой выживаемости в контрольной группе [26].

У самок мышей линии SHR, у которых мелатонин использовался в течение 5 дней ежемесячно в дозе 20 мкг/мл (начиная с 3-месячного возраста), выявлено более постепенное угасание эстральной функции и увеличение средней продолжительности жизни (СПЖ) от 759 ± 8 до 845 ± 13 суток ($p < 0,05$). В дозе 2 мкг/мл мелатонин уменьшал общую частоту развития опухолей почти в 2 раза, а аденокарцином молочной железы – в 4,3 раза [1], [29].

У самок мышей сублиний SAMP-1 и SAMR-1, получавших мелатонин в ночное время, отмечено замедление старения репродуктивной системы, уменьшение константы скорости старения и увеличение времени удвоения смертности мышей [4], [37].

Таким образом, в большинстве исследований длительное введение мелатонина приводило к увеличению СПЖ. Геропротекторный эффект мелатонина чаще проявлялся у самцов (80 % всех опытов) по сравнению с самками (55 % опытов). Предполагают, что геропротекторное действие мелатонина объясняется его способностью уменьшать образование активных форм кислорода и оказывать стимулирующее влияние на активность антиоксидантных систем организма [19], [21].

Происхождение и роль нейропептидов эпифиза. В настоящее время имеются доказательства, что физиологические функции шишковидной железы связаны не только с мелатонином, но и с факторами пептидной природы [1], [5], [7], [11], [19]. В эпифизе обнаружены многие известные регуляторные пептиды, которые совместно с белковыми веществами шишковидной железы могут быть отнесены к трем группам [35].

1. Вещества, которые синтезируются вне эпифиза и попадают в железу по пептидергическим аксонам: аргининин-вазопрессин, аргининин-вазотионин, окситоцин, нейропептид Y, нейрокинин А, нейропептид К, субстанция Р. Их функцией является передача информации к пинеальной железе от других структур мозга.

2. Вещества, которые синтезируются экстрапинеально и захватываются пинеалоцитами из кровотока: лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, пролактин, соматотропный гормон. Эти гормоны оказывают влияние на функцию эпифиза путем передачи информации о состоянии эндокринной системы.

3. Субстанции, которые синтезируются непосредственно в пинеалоцитах: пинеальный антигонадотропин, секронеурин и др.

Фармакопейный препарат эпителиамин представляет собой комплекс водорастворимых пептидов, выделенных из эпителиамо-эпифизарной области телят методом экстракции [1]. Препарат не содержит мелатонин и другие индолы.

Эпителиамин обладает тропным действием в отношении подкорковых образований мозга, и его эффекты объясняются влиянием на синтез мелатонина путем его стимуляции [16]. Препарат улучшает функциональное состояние мозга, нормализует гомеостаз, тормозит рост опухолей. Представляется перспективным изучение применения препарата в невропатологии, психиатрии и гериатрии [5], [19].

Препарат эпителион разработан на основе анализа аминокислотного состава эпителиамина

и представляет синтетический тетрапептид (Ala-Glu-Asp-Gly), который обладает более высокой биологической активностью, чем эпителиамин [19], [20], [23].

Введение эпителиона мышам линии СВА начиная с 6-месячного возраста подкожно по 0,1 мкг в изотоническом растворе NaCl приводило к достоверному увеличению продолжительности жизни: до 2-летнего возраста дожили в 4 раза больше животных, получавших эпителион, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), была большей и СПЖ последних 10 % животных, а максимальная продолжительность жизни (МПЖ) увеличилась на 10 месяцев [16]. Эти данные свидетельствуют о существенном геропротекторном действии эпителиона [5], [4], [9], [11], [38].

Под влиянием эпителиона у животных наблюдалось снижение частоты развития всех опухолей и их множественности. В целом эпителион оказывал угнетающее влияние на спонтанный канцерогенез у мышей линии СВА [1], [16].

В опытах И. А. Виноградовой и соавторов (2007, 2008) эпителион вводили самцам и самкам крыс, содержащихся в условиях стандартного светового режима (12 ч. – свет, 12 ч. – темнота), естественного светового режима Северо-Запада России (г. Петрозаводск) или постоянного освещения. Было выявлено, что в условиях естественного и постоянного освещения у животных наблюдалось «ускоренное старение» и уменьшение СПЖ и МПЖ. У животных увеличивалась частота развития новообразований. Применение эпителиона предупреждало развитие возрастной патологии, включая опухоли [9], [10].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эпифиз играет важную роль в механизмах гомеостаза и старения. Угнетение функции эпифиза приводит к нарушению многих физиологических функций организма, развитию ряда ассоциированных с возрастом патологических процессов, включая злокачественные новообразования, и в конечном счете – к уменьшению продолжительности жизни [1], [8], [16], [26], [35].

Представляется перспективным дальнейшее изучение гормонов и нейропептидов эпифиза с целью практического внедрения для профилактики риска развития различных видов онкопатологии, возрастной патологии и увеличения периода активного долголетия человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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., Виноградова И. А. Световой режим, мелатонин и риск рака // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52. № 5. С. 491–498.
3. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Система, 2008. 46 с.
4. Анисимов В. Н., Попович И. Г., Забежинский М. А. и др. Влияние эпителиона и мелатонина на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей с ускоренным старением (SAM) // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51. № 1. С. 93–98.

5. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Заварзина Н. Ю. и др. Влияние пептида эпифиза на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Российский физиологический журнал. им. И. М. Сеченова. 2001. Т. 87. № 1. С. 125–135.
6. Арушунян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. № 3. С. 74–79.
7. Виноградова И. А. Влияние светового режима на развитие метаболического синдрома у крыс в процессе старения // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20. № 2. С. 70–75.
8. Виноградова И. А., Букалёв А. В., Забежинский М. А. и др. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Glu на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс при различных световых режимах // Бюллетень экспериментальной биологической медицины. 2007. Т. 144. № 12. С. 676–681.
9. Виноградова И. А., Букалёв А. В., Забежинский М. А. и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самцов крыс // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. № 1. С. 70–77.
10. Виноградова И. А., Букалёв А. В., Забежинский М. А. и др. Геропротекторный эффект пептида Ala-Glu-Asp-Glu у самцов крыс, содержащихся при разных режимах освещения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145. № 4. С. 455–460.
11. Кветная Т. В., Князькин И. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. СПб.: ВМедА, 2003. 93 с.
12. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006. 204 с.
13. Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л. Анатомия крысы. СПб.: Лань, 2001. 464 с.
14. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006.
15. Попович И. Г. Влияние препаратов, обладающих геропротекторными свойствами, на спонтанный канцерогенез у мышей // Успехи геронтологии. 2004. Вып. 14. С. 105–113.
16. Романенко В. И. Мелатонин как возможный эндогенный лейкозогенный (бластогенный) агент // Гематология и трансфузиология. 1983. № 3. С. 47–50.
17. Ром-Богуславская Е. С. Эпифиз (пинеальная железа) в норме и патологии // Советская медицина. 1981. № 8. С. 68–73.
18. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные регуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003. 223 с.
19. Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Южаков В. В. и др. Пептидергическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003. 194 с.
20. Хелимский А. М. Эпифиз (шишковидная железа). М.: Медицина, 1969. 187 с.
21. Anisimov V. N. The solar clock of aging // Acta gerontol. 1995. Vol. 45. P. 137–150.
22. Anisimov V. N. The role of pineal gland in breast cancer development // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003. Vol. 46. P. 221–234.
23. Anisimov V. N., Baturin D. A., Popovich I. G. et al. Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 111. P. 475–479.
24. Anisimov V. N., Hansen J. Light, endocrine systems and cancer – a meeting report // Neuroendocrinol. Lett. 2002. Vol. 23, suppl. 2. P. 78–81.
25. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G. et al. Effect of Epitalon o biomarker of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SYR mice // Biogerontol. 2003. Vol. 4. P. 193–202.
26. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Provinciali N. et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2 neu transgenic mice // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 101. P. 7–10.
27. Arendt J. Melatonin: characteristics, concern and prospect // J. Biol. Rhythms. 2005. Vol. 20. P. 291–303.
28. Bartsch C., Bartsch H. The anti-tumor activity of pineal melatonin and cancer enhancing life styles in industrialized societies // Cancer causes control. 2006. Vol. 17. P. 559–571.
29. Bartsch C., Bartsch H., Karasek M. Melatonin in clinical oncology // Neuroendocrinol. Lett. 2002. Vol. 23, suppl. 1. P. 30–38.
30. Bobby T., Mohanakumar K. P. Melatonin protects against oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the mouse nigrostriatum // Journal of Pineal Res. 2004. Vol. 36. № 1. P. 25–32.
31. Bullough J. D., Rea M. S., Figueiro M. G. Of mice and women: Light as a circadian stimulus in breast cancer research // Cancer Causes Control. 2006. Vol. 17. P. 375–383.
32. Call C., Weaver D. R., Moek J., Jilg A., Stehle J. H., Korf H.-V. Melatonin Plays a Crucial Role in the Regulation of Rhythmic Clock Gene Expression in the Mouse Pars Tuberalis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1040. P. 508–511.
33. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin // Sl. Med. Reviews. 2005. Vol. 9. P. 11–24.
34. Di Bello L., Gualano L. Key aspects of melatonin physiology: Thirty years of research // Neuroendocrinol. Lett. 2006. Vol. 27. № 4. P. 425–432.
35. Foreman J. Melatonin, sleep aid that may fight cancer // International Herald Tribune. 2005. October 6. P. 15.
36. Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // Neuroendocrinol. Lett. 2002. Vol. 23, suppl. 3. Special Issue.
37. Korf H.-W., Von Gall C., Stehle J. The Circadian System and Melatonin: Lessons from Rats and Mice // Chronobiology International. 2003. Vol. 20. № 4. P. 697–710.
38. Lerner A., Case J., Takahashi J. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // J. Amer. Chem. Soc. 1958. Vol. 81. P. 6084–6086.
39. Mills E., Wu P., Seely D., Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis // J. Pineal Res. 2005. Vol. 39. № 4. P. 360–366.
40. Okatani Y., Wakatsuki A., Reiter R. J., Miyhara Y. Melatonin reduces oxidative damage of neural lipids and proteins in senescence-accelerated mouse // Neurobiol. Aging. 2002. Vol. 23. № 4. P. 639–644.
41. Vinogradova I. A., Anisimov V. N., Bukalev A. V., Ilyukha V. A., Khizhkin E. A., Lotosh T. A., Semenchenko A. V., Zabezhinski M. A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats // Aging. 2010. Vol. 2. № 2. P. 82–92.
42. Vinogradova I. A., Anisimov V. N., Bukalev A. V., Semenchenko A. V., Zabezhinski M. A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging. 2009. Vol. 1. № 10. P. 855–865.