

Мелатонин в регуляции жизнедеятельности человека и его роль в развитии патологии

Шилова А.В.¹, Ананьева Н.И.^{1,2}, Сафонова Н.Ю.¹, Лукина Л.В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Обзорная статья

Резюме. Целью нашего исследования было изучить доступные для анализа литературные данные о роли мелатонина в возникновении неврологических и психических расстройств. Материалы и методы: для составления обзора литературы по ключевым словам были отобраны и проанализированы статьи в базах MEDLINE/ PubMed и e-library с 1993 по 2021 гг. Для детального анализа были отобраны 42 литературных источника, посвященных роли мелатонина в развитии неврологических и психических расстройств. Результаты: мелатонин представляет собой гормон, обладающий уникальными адаптивными возможностями. Нарушение его продукции как количественно, так и его ритма является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, за которым следует возникновение органической патологии. Следовательно, сам факт нарушения продукции мелатонина может являться причиной возникновения различных заболеваний. Было установлено, что объем шишковидной железы может изменяться с развитием различных видов неврологических и психических заболеваний, что связывают с нарушением синтеза мелатонина и серотонина. У мелатонина обнаружены важные протективные свойства при болезни Альцгеймера — способность тормозить образование в мозге бета-амилоидного пептида, являющегося морфологической основой данного заболевания. Такая же корреляция была обнаружена у пациентов с аутизмом, психозами и обсессивно-компульсивным расстройством в сравнении со здоровыми добровольцами. Касаясь нейропротекторных свойств мелатонина, следует отметить его эффективность при возрасто-зависимых заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистые заболевания). Заключение: Мелатонин можно рассматривать как уникальный биорегулятор, адаптоген и стабилизатор деятельности всего организма и, в частности, функций центральной нервной системы. Доказано, что нарушение обмена мелатонина приводит к различным неврологическим и психическим расстройствам.

Ключевые слова: эпилепсия, шишковидная железа, магнитно-резонансная томография, киста, десинхроноз, мелатонин

Информация об авторах

Шилова Анастасия Витальевна* — e-mail: stasya.parf@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5413-9460>

Ананьева Наталия Исаевна — e-mail: ananieva_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Сафонова Наталья Юрьевна — e-mail: astarta10@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>

Лукина Лариса Викторовна — e-mail: larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Как цитировать: Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В. Мелатонин в регуляции жизнедеятельности человека и его роль в развитии патологии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:2:20-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-612>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Melatonin in the regulation of human life and its role in development pathology

Anastasiya V. Shilova¹, Natalia I. Ananyeva^{1,2}, Natalia Yu. Safonova¹, Larisa V. Lukina¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State University, Russia

Review article

Summary. The aim of our study was to research the literature data available for analysis of the melatonin role in the neurological and mental disorders origin. Materials and methods: to compile a literature review by keywords, articles there were selected and analyzed in the MEDLINE / PubMed and e-library databases from 1993 to 2021. For a detailed analysis, 42 literature sources were selected for the melatonin role in the development of neurological and mental disorders. Results: Melatonin is a hormone with unique adaptive capabilities. Violation of its production, both quantitatively and its rhythm, is the starting point, leading at the initial stages to desynchronizes, followed by the emergence of organic pathology. Consequently, the very fact of a violation of melatonin production can be the cause of various diseases. It was found that the volume of the pineal gland can change with the development of various types of neurological and psychiatric diseases, which is associated with a violation of the synthesis of melatonin and serotonin. Melatonin has been found to have important protective properties in Alzheimer's disease — the ability to inhibit the formation of beta-amyloid peptide in the brain, which is the morphological basis of this disease. The same correlation was found in patients with autism, psychosis and obsessive-compulsive disorder compared with healthy volunteers. Regarding the neuroprotective properties of melatonin, it should be noted its effectiveness in age-related diseases (Alzheimer's, Parkinson's, vascular diseases) Conclusion: Melatonin can be considered as a unique bioregulator, adaptogen and stabilizer of the whole organism and, in particular, the functions of the central nervous system. It has been proven that disruption of melatonin metabolism leads to various neurological and mental disorders.

Keywords: epiphysis, pineal gland, magnetic resonance imaging, cyst, desynchronozes, melatonin

Information about the authors

Anastasiya V. Shilova* — e-mail: stasya.parf@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5413-9460>

Natalia I. Ananyeva- e-mail: ananieva_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Natalia Yu. Safonova — e-mail: astarta10@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>

Larisa V. Lukina — larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

To cite this article: Shilova AV, Ananyeva NI, Safonova NYu, Lukina LV. Melatonin in the regulation of human life and its role in development pathology. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:2:20-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-612>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Актуальность. В последние годы возрастает интерес к роли эпифиза (шишковидной железы) и его основного гормона мелатонина в регуляции различных физиологических функций [10]. Целью нашего исследования было изучить доступные для анализа литературные данные о роли мелатонина в регуляции жизнедеятельности человека и его роль в развитии патологии в целом, и особенно его роль в возникновении нервных и психических заболеваний.

Материалы и методы: для составления обзора литературы по ключевым словам «эпифиз», «шишковидная железа», «магнитно-резонансная томография», «киста», «десинхроноз», «мелатонин», «epiphysis», «pinealgland», «magneticresonanceimaging», «cyst», «desynchronozes», «melatonin» были отобраны и проанализированы статьи в базах MEDLINE/ PubMed и e-library с 1993 по 2021 гг., а также релевантные ссылки в списках литературы анализированных статей. Для детального анализа были отобраны 42 литературных источника, посвященных роли

мелатонина в развитии неврологических и психических расстройств.

Результаты и обсуждение: Жизнедеятельность организма можно представить, как четко скоординированную систему биологических ритмов, начиная с субклеточного и до организменного уровня [14]. Данная система постоянно корректируется изменениями, происходящими как в самом организме, так и в окружающей среде [39]. Именно способность отвечать на различные эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность и здоровье человеческого организма. Эпифиз млекопитающих является звеном передачи нейрохимических сигналов [18], но, не обладая светочувствительной функцией, не может стать генератором ритмов, соотносясь с внешними условиями. Все биологические ритмы находятся в строгой иерархической подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса переднего гипоталамуса (СХЯ) [39], которые являются генераторами циркадианного

ритма или биологическими часами. Ретиногипоталамические волокна, перикарии которых локализованы в ганглионарном слое сетчатки, передают информацию об освещенности в осциллятор (СХЯ) и синхронизируют его активность с естественной 24-часовой фотопериодичностью [13].

Гормоном, доносящим информацию о ритмах, генерируемых в СХЯ, до органов и тканей является мелатонин. Роль мелатонина как регулятора биологических ритмов универсальна для всех живых организмов, о чем свидетельствует факт присутствия мелатонина и циркадианный ритм его продукции у всех известных животных, начиная от одноклеточных, а также у растений [24]. Независимо от того, активно ли животное днем, ночью или не имеет четкого плана активности, максимальный уровень мелатонина наблюдается всегда во время темной фазы естественного или искусственно созданного цикла чередования дня и ночи [26,41,22]. Скорость и профиль ночного увеличения продукции мелатонина зависит, среди прочих факторов, от вида и типа ткани. У человека уровень эпифизарного мелатонина плавно растет, начиная со времени наступления сумерек, и достигает максимума в середине ночи, а затем плавно снижается к рассвету до дневного уровня. Максимальный уровень мелатонина в плазме крови часто обнаруживается между 2:00 и 3:00 часами.

Свойства мелатонина

Гормон мелатонин присутствует практически во всех организмах планеты. И он является одним из самых эволюционно консервативных веществ-регуляторов. Наличие мелатонина было показано даже у одноклеточных водорослей *Gonyaulax polyedra*, у беспозвоночных и у позвоночных, включая человека. Единственным источником мелатонина у людей, выполняющего роль фоторегулятора циркадианных биоритмов всего организма, является эпифиз. Но мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, его синтез обнаружен почти во всех органах. Он обнаружен в сетчатке глаза, Гардеровой железе и желудочно-кишечном тракте, тимусе, иммунных клетках, сердце, половых железах, антральных фолликулах. Действие экстрапинеального мелатонина, как правило, ауто- и/или паракринно [11,15]. Объем его продукции варьирует в зависимости от органа. Считают, что синтез экстрапинеального мелатонина у высших позвоночных не имеет самостоятельной фотопериодичности — она задается мелатонином, синтезируемым в эпифизе.

Ключевая роль мелатонина в организме связана с тем, что ритмам его продукции подчинены все эндогенные ритмы организма. Основные структуры регуляции циркадных ритмов локализованы в различных областях мозга. Секреция мелатонина одновременно регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, генерирующим эндогенный циркадианный ритм с периодом 23–25 часов, и внешним ритмом свет–темнота, имеющим период

24 часа и корректирующим эндогенные ритмы относительно ритмов внешней среды [11]. Дальнейшая реализация регуляторных хронобиологических процессов осуществляется через вовлечение в этот процесс паравентрикулярного ядра гипоталамуса, от которого проводящие пути идут к эпифизу, где осуществляется синтез и продукция мелатонина — главного фактора гуморальной регуляции цикла сон-бодрствование и одного из ключевых факторов, определяющих адаптационные возможности ЦНС и всего организма. Изменения продукции мелатонина, строго следующие за изменениями продолжительности светового и темного времени суток, вызывают суточные и сезонные перестройки в организме человека и животных [11].

Очевидно, что высокая представленность мелатонина на эволюционном и органном уровне означает его высокое функциональное разнообразие и критическую степень задействованности в регуляции биохимических процессов организма [11, 15]. Биологические ритмы являются универсальным и необходимым инструментом адаптации организма к окружающей среде и охватывают все проявления живого от функций субклеточных структур, клеток, тканей, органов до сложных поведенческих реакций организма, популяций, экологических систем. На современном этапе, опираясь на результаты многолетних исследований роли мелатонина в организме человека и его использование при состояниях, связанных с расстройством биологических ритмов организма, можно более оптимистично подходить к решению проблемы дезадаптации и патологических состояний, возникающих на ее фоне. Мелатонин обладает также уникальными анти- и прооксидантными свойствами, определяющими его протективные возможности при свободнорадикальном повреждении ДНК, белков и липидов. В связи с малым размером молекулы мелатонина, способной проникать через плазматическую мембрану, а также с тем, что антиоксидантные эффекты мелатонина непосредственно мембранными рецепторами, он может воздействовать на свободнорадикальные процессы в любой клетке организма. Не менее значимыми представляются и иммуномодулирующие свойства мелатонина, обуславливающиеся регуляцией продукции, как самих иммуокомпетентных клеток, так и секреции ими цитокинов.

Вместе с тем, в изучении мелатонина и его многообразной роли в организме остается еще много неясностей, требующих дальнейших исследований. Среди нерешенных вопросов важное место занимает его роль в физиологических функциях и развитии патологических процессов в желудочно-кишечном тракте, заболеваниях сердечно-сосудистой, центральной нервной систем. Как показано в последних работах, эти заболевания часто носят сезонный характер и имеют непосредственную связь с профилем сезонных колебаний синтеза мелатонина. Экспериментальные исследования свидетельствуют об отчетливой протективной роли как эндогенного, так и экзогенного

мелатонина при ишемически-реперфузионном поражении различных органов и тканей.

Выработка мелатонина

Предшественником мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин) является аминокислота L-триптофан. В ночное время серотонин N-ацетируется при участии фермента серотонин-N-ацетилтрансфераза в непосредственный предшественник мелатонина N-ацетилсеротонин, который, в свою очередь, после O-метилирования ферментом гидроксидол-O-метилтрансферазой превращается в конечный продукт М [3,4,5]. Уровень активности ферментов триптофангидроксилазы и серотонин-N-ацетилтрансферазы в эпифизе регулируется интенсивностью иннервации аксонами супрахиазматического ядра (СХЯ), то есть сигналами, несущими внутреннюю информацию о фотопериодике, бета- и в меньшей степени альфа-адренорецепторов на поверхности пинеалоцитов, и определяющей количество синтезируемого мелатонина. Однако уровень активности серотонин-N-ацетилтрансферазы в других мелатонинпродуцирующих тканях ограничивается только его непосредственной востребованностью [19, 29, 4]. Уровень N-ацетилсеротонина максимален ночью, несмотря на то что активность гидроксидол-O-метилтрансферазы довольно высока и постоянна в течение суток [4]. Мелатонин, циркулирующий в крови, метаболизируется, главным образом, в печени в результате двушаговой реакции [13]. Вначале он подвергается 6-гидроксилированию, а затем конъюгации с сульфатом или глюкуронидом. 6-гидроксимелатонинсульфат (6-сульфатоксимелатонин) и 6-гидроксимелатонин глюкуронид затем экскретируются с мочой [13]. У человека основным метаболитом мелатонина является 6-сульфатоксимелатонин. Профиль экскреции этого метаболита в плазме крови и моче отражает качественные и количественные аспекты секреции мелатонина, что часто используют как для анализа ритма эндогенного мелатонина, так и для исследования фармакокинетических свойств гормона, введенного, например, в форме таблеток или капсул [13]. Следует отметить, что при инъекции мелатонина или введении его перорально уровень мелатонина в крови быстро растет, а затем почти сразу снижается за счет поглощения его тканями [22]. В мозге небольшое количество мелатонина может превращаться в N-гамма-ацетил-N-формил-5-метоксикинуренамин и затем в N-гамма-ацетил-5-метоксикинуренамин — вещества с мелатониноподобной активностью по отношению к контролю биологических ритмов [13].

У млекопитающих (и человека) действие мелатонина осуществляется посредством активации по меньшей мере двух высокоаффинных рецепторов, связанных с G-белками, MT1 (Mella), MT2 (Mellb) и MT3 [4].

Ткани, в которых найдены и полностью охарактеризованы MT1 и/или MT2-рецепторы, — сет-

чатка, супрахиазматическое ядро, parstuberialis, позвоночные и периферические артерии, почки, поджелудочная железа, кора надпочечников, семенники и иммунные клетки, желудочно-кишечный тракт.

Вечернее постепенное увеличение концентрации М в крови приводит к возрастанию плотности рецепторов мелатонина MT1 на поверхности нейронов СХЯ гипоталамуса.

Функции мелатонина в организме включают в себя:

- 1) регуляцию циркадных и сезонных ритмов
- 2) регуляцию психоэмоциональной и когнитивной сферы
- 3) антиоксидантное, нейро- и геропротективное действие
- 4) иммуномодулирующее действие
- 5) вегетостабилизирующее действие
- 6) онкопротекторное действие
- 7) универсальное стресс-протекторное действие.

Исследования, проведенные на грызунах и человеке, указывают на то, что способность эпифиза вырабатывать мелатонин прогрессивно снижается с возрастом, приводя к значительному уменьшению разницы между ночным и дневным уровнем гормона [22,30]. Низкий уровень мелатонина у старых животных и пожилых людей (по сравнению с молодыми) позволяет предполагать, что нормализация динамики мелатонина в организме может компенсировать процессы, связанные со старением.

Участие мелатонина в сезонных перестройках живых организмов до последнего времени тщательно изучалось у животных в связи с их строгой сезонной ритмикой размножения, миграций, смены меха и зимней спячки. С клинической точки зрения, основополагающая роль мелатонина в сезонных перестройках чрезвычайно важна для понимания причин и механизмов сезонных обострений хронически протекающих заболеваний внутренних органов. На настоящем этапе многочисленными исследованиями подтверждено, что главная роль в механизме сезонных перестроек организма человека принадлежит строго следующим за фотопериодом изменениям продукции мелатонина [31]. Наличие сезонной ритмики продукции мелатонина является необходимым условием здоровья человеческого организма. Подтверждением этому являются факты учащения депрессивного состояний и алкоголизма у лиц с нарушенной сезонной ритмикой секреции мелатонина при перемещении из средних широт на работу в условия крайнего Севера [35], а также факт отсутствия сезонной ритмики продукции мелатонина у пациентов со злокачественными новообразованиями [27].

Таким образом, мелатонин представляет собой гормон, обладающий уникальными адаптивными возможностями. Нарушение его продукции, как количественно, так и его ритма является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к десинхронизации, за которым следует возникнове-

ние органической патологии. Следовательно, сам факт нарушения продукции мелатонина может являться причиной возникновения различных заболеваний.

Антиоксидантные свойства мелатонина

Такие свойства мелатонина, как способность активно поглощать свободные радикалы и проявлять антиоксидантные свойства, были обнаружены только в последнее десятилетие [28]. В последние 10–12 лет появилось много работ, касающихся способности мелатонина, непосредственно нейтрализовывать свободные радикалы и родственные токсические вещества, и их вредное воздействие на клетки и ткани организма. Было показано, что мелатонин способен устранять H_2O_2 по меньшей мере тремя различными способами: он стимулирует активность двух метаболизирующих H_2O_2 -ферментов, глутаматпероксидазы и каталазы [37,38,36], и непосредственно реагирует с H_2O_2 для удаления его из клетки [25]. Недавно появились доказательства того, что мелатонин способен самостоятельно взаимодействовать с H_2O_2 , понижая его уровень в простой химической системе [36]. Продукт взаимодействия мелатонина и H_2O_2 — АФМК (N(1)-ацетил-N(2)-формил-5метоксикинумарин) [25]. Кроме того, было показано, что АФМК сам способен отдавать два электрона и играть, таким образом, роль поглотителя свободных радикалов [20]. Таким образом, не только мелатонин, но и, по меньшей мере, один из его метаболитов может эффективно поглощать свободные радикалы.

Было показано, что каждая молекула мелатонина способна поглощать два $\bullet OH$ -радикала и генерировать в качестве продукта циклический 3-гидроксимелатонин [32]. Авторы работы также показали, что циклический 3-гидроксимелатонин — молекула, которая появляется в моче и является показателем поглощающего действия мелатонина. Многие исследователи также подтвердили способность мелатонина нейтрализовать $\bullet OH$ [20,42]

Метаболиты мелатонина, как и сам гормон, способны нейтрализовать активные формы кислорода. Данный эффект мелатонина и его метаболитов называется антиоксидантным каскадом, который позволяет мелатонину и его метаболитам поглощать дополнительные радикалы сверх того, что может нейтрализовать только мелатонин. Этот метаболический каскад позволяет мелатонину поглощать ряд радикалов в отличие от классических антиоксидантов, для которых соотношение количества поглотителя к количеству нейтрализованных радикалов обычно 1:1. [17].

Влияние мелатонина на иммунную систему

Этот гормон может и угнетать, и стимулировать иммунную систему. Повторное введение низких доз гормона животным резко ослабляет нарушение продукции антител, снижение массы

тимуса и противовирусной резистентности, которые среди прочего сопутствуют длительному источающему стрессу. Эпифизэктомия, напротив, усиливает иммунологический дефект стрессорного происхождения. С другой стороны, в условиях исходной гиперактивности иммунной системы мелатонин доз-зависимо тормозит образование ряда цитокинов в ответ на введение фитогемоглютина, снижает функцию активированных макрофагов и Т-хелперов. Следовательно, речь идет о наличии у гормона иммуномодулирующей активности, что совпадает с представлениями об адаптогенной роли эпифиза в целом. В основе мелатониновой иммуномодуляции, по-видимому, лежат несколько моментов, среди которых — прямое воздействие через специфические рецепторы MT1, MN2 и MT3 и на функцию клеток лимфоидных органов и клеточных элементов крови [12], а также опосредованное влияние через мобилизацию опиоидных механизмов и модификацию выработки кортикостероидов корой надпочечников. Представленные факты позволяют с новых позиций подойти к оценке клинических возможностей мелатонина, — теперь еще и в роли природного иммуномодулятора. Этими надежно обоснованными свойствами правомерно воспользоваться как для комплексной терапии иммунодефицитных состояний, так и для коррекции повышенной иммунной реактивности.

Таким образом, мелатонин принимает участие в регуляции функций иммунной системы организма человека. Об этом свидетельствует как при отсутствии рецепторов к мелатонину у периферических иммунокомпетентных клеток человека и потенцирование им выработки цитокинов, так и иммуностимулирующий эффект мелатонина в экспериментах на животных при моделировании состояний, физиологические ответы на которые идентичны в организме человека и животных [17]. Кроме того, механизмы, посредством которых мелатонин стимулирует синтез опиоидных пептидов иммунокомпетентными клетками животных и человека, идентичны [32]. В пользу тесной взаимосвязи мелатонина и иммунной системы говорит факт стимуляции гамма-интерфероном продукции мелатонина эпифизом [20], свидетельствующий о существовании регуляции секреции гормона со стороны иммунной системы. Еще одним свидетельством взаимосвязи иммунной системы и мелатонина в организме человека являются циркадианные ритмы изменения количества нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов в кровотоке с максимум в темное время суток [11]. Таким образом, мелатонин оказывает стимулирующее влияние на гемопоэз и потенцирует выработку иммунокомпетентными клетками цитокинов, принимая участие, как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета. Суммируя вышеизложенные сведения, можно заключить, что спектр эффектов мелатонина в организме чрезвычайно широк. В отличие от многих гормонов, его действие на клеточные структуры зависит как от концентрации в кровотоке или окологлобальном пространстве, так

и от исходного состояния клетки, на которую осуществляется воздействие. Эти факты позволяют считать мелатонин универсальным эндогенным адаптером, поддерживающим баланс организма на определенном уровне и корригирующим изменения в гомеостазе в соответствии с изменениями окружающей среды и локальными воздействиями.

Интересны идеи и разработки отечественного пинеолога (специалиста по эпифизу) А.М. Хелимского. Он впервые указал, что социальный стресс (результат всё ускоряющихся темпов и ритмов развития человеческого общества) стал главной движущей силой эволюции человека, которая реализуется через эпифиз и его основной гормон — мелатонин. По мнению Хелимского, хронический стресс матери во время беременности, столь характерный для больших городов, повышает уровень кортикостероидов (гормонов стресса), которые могут проникать через плаценту и подавлять у плода формирование эпифиза. За первую половину минувшего века средний вес эпифиза зрелого плода снизился, по его данным, почти в два раза! Такова, видимо, эпигенетическая (не связанная с наследственностью) реакция человеческой популяции на условия жизни в постиндустриальном обществе, с характерным действием стрессирующих факторов не только днём, но и ночью (залитые ярким светом ночные города — так называемый эффект Эдисона, ночной шум от автомобилей и самолётов, ночные будоражающие передачи по телевидению и пр.), и полным разрушением естественного для человека чередования периодов активности–покоя и сна–бодрствования.

Мелатонин в деятельности сердечно-сосудистой системы

Наличие циркадианной ритмики артериального и центрального венозного давления у людей [11] свидетельствует об участии мелатонина и в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В пользу этого говорит также присутствие рецепторов к мелатонину в мышечном слое и эндотелии сосудов.

В большом числе исследований на животных в условиях повышенного тонуса артериальных сосудов *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки мелатонина оказывают значимый сосудорасширяющий эффект [42].

Очевидно, что влияние мелатонина на сосудистый тонус неоднозначно и зависит от исходного состояния сосудов. Механизмы, посредством которых мелатонин оказывает влияние на сосудистый тонус, включают в себя: связывание мелатонина с собственными рецепторами гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические (ВИП и субстанция Р) окончания периваскулярных нервов, воздействие на адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры в цепи адренергической стимуляции мышечного сокращения,

блокирование серотонинергической стимуляции гладкомышечного сокращения, ингибирование секреции серотонина структурами ЦНС и тромбоцитами, вазопрессина гипоталамусом и норадреналина надпочечниками [11].

При исследовании концентрации серотонина, являющегося промежуточным субстратом в цепочке последовательной трансформации триптофана в мелатонин, определено его достоверное снижение в крови больных ИБС в дневное время и тенденция к снижению его уровня в крови в ночное время по сравнению со здоровыми. Концентрация в крови больных N-ацетилсеротонина, непосредственного прекурсора мелатонина, была повышена как в ночное, так и в дневное время. Авторы исследования считают, что у больных ИБС имеет место относительная недостаточность, возможно генетически обусловленная, фермента гидрокси-О-метилтрансферазы, необходимого для трансформации N-ацетилсеротонина в мелатонин, что и реализуется в снижении ночной продукции мелатонина, когда нагрузка на эту ферментную систему многократно возрастает по сравнению с дневными часами.

С учетом прооксидантных и антиоксидантных эффектов мелатонина, роль снижения его продукции в патогенетических механизмах атеросклеротического поражения артерий в настоящее время активно обсуждается [12]. В обзоре Sewerynek E. приводятся сведения об исследовании продукции мелатонина у больных с гиперхолестеринемией (ЛПНП-холестерина) [32]. Автор указывает на обратную корреляционную зависимость между уровнем в крови ЛПНП-холестерина и уровнем продукции мелатонина эпифизом. На современном этапе не вызывает сомнений, что нарушение продукции мелатонина может играть значимую роль в патогенетических механизмах возникновения коронарной патологии. Об этом свидетельствуют как эффекты самого мелатонина, так и клинические исследования, в которых продемонстрировано снижение его ночной продукции у больных ИБС.

Интерес к проблеме влияния колебаний естественного электромагнитного поля Земли (ЭМПЗ) на продукцию мелатонина обусловлен как теоретическими, так и практическими аспектами этой проблемы. В связи с тем, что начальным этапом фотопериодической регуляции ритма секреции мелатонина является восприятие световых импульсов сетчаткой с последующей передачей информации о светопериоде по ретиногипоталамическому тракту, наличие магнорецепторных свойств у палочек сетчатки позволяет предполагать, что воспринимаемые ей колебания ЭМПЗ также могут оказывать влияния на продукцию мелатонина эпифизом. Можно предположить, что колебания ЭМПЗ могут являться дополнительным внешним синхронизирующим фактором (кроме фотопериода) эндогенных ритмов живых организмов. В исследованиях, проведенных на людях в условиях крайнего Севера выявлено изменение суточной ритмики продукции мелатонина в пери-

оды геомагнитных возмущений и бурь. У здоровых добровольцев в условиях высоких северных широт в разные сезоны года [12] показана прямая корреляционная зависимость между колебаниями ЭМПЗ (смотрели по величине К-индекса, измеряемого с 3-х часовыми интервалами в течение суток) и суточным ритмом секреции мелатонина (суточный ритм продукции мелатонина определяли по его концентрации в слюне). Все вышперечисленное позволяет предполагать, что, помимо фотопериода, в механизмах регуляции ритмической продукции мелатонина принимают участие колебания ЭМПЗ. С другой стороны, чрезмерные по интенсивности колебания (геомагнитные возмущения и бури) могут оказывать патологическое влияние на организм человека, вероятно, посредством подавления продукции мелатонина и нарушения ритмики его продукции. Научным коллективом под руководством С.И. Рапопорта в 2006 г. было проведено исследование влияния колебаний ЭМПЗ на секрецию мелатонина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на выборке из 42 больных с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца разных функциональных классов [12]. Данным исследованием было доказано, что у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в периоды геомагнитных возмущений и магнитных бурь отмечается достоверное подавление продукции мелатонина.

Мелатонин и заболевания ЦНС

Таким образом, недостаток выработки мелатонина является патогенетическим фактором возрастного ухудшения цереброваскулярной гемодинамики, и он может определяться ослаблением антиоксидантных, нейрогенеративных, антиоксидантных, иммуностропных и ряда других свойств, на которых базируется защитная функция мелатонина. Кроме опосредованного влияния в развитии заболеваний ЦНС нарушения выработки мелатонина напрямую играют роль в развитии нервных и психических заболеваний.

Было установлено, что объем шишковидной железы может изменяться с развитием различных видов неврологических и психических заболеваний, что связывают с нарушением синтеза мелатонина и серотонина [34, 21, 9, 2, 1]. Как, например, в исследовании Т. Takahashi и соавт. отмечается достоверное уменьшение объема шишковидной железы у пациентов с наличием шизофрении. В этом исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии изучали объем эпифиза у 64 пациентов с первым эпизодом шизофрении, у 40 пациентов с длительным течением, у 22 человек с психическим состоянием из группы риска и у 84 здоровых людей из контрольной группы. В поперечном сравнении все три группы с клиническими проявлениями имели значительно меньший объем пинеальной железы по сравнению с группой здорового контроля. Также авторы предполагают, что меньшая по объему шишковидная железа может быть мар-

кером вероятности развития шизофрении, что, вероятно, отражает раннюю аномалию развития нервной системы [33]. В другом исследовании этими же авторами, было показано, что объемы шишковидной железы и распространенность кист в группах пациентов с большим депрессивным расстройством, рекуррентным депрессивным расстройством существенно не отличались от таковых в контрольной группе здоровых людей. При этом объем шишковидной железы отрицательно коррелировал с тяжестью заболевания. В исследовании был оценен объем пинеальной железы у пациентов с болезнью Альцгеймера, пациентов с легкими когнитивными нарушениями и здоровых контрольных субъектов и сопоставлен результаты с результатами когнитивных тестов и объемами вещества головного мозга.

Достоверно было показано, что у пациентов с наличием болезни Альцгеймера объем шишковидной железы был достоверно меньше, а также уменьшение объема шишковидной железы коррелирует со снижением когнитивных функций. С годами железа подвергается инволюции с нарастающим ограничением секреторной активности [9]. Таким образом, измерение объема шишковидной железы может быть важным для прогнозирования снижения когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера [34]. У мелатонина обнаружены важные протективные свойства при болезни Альцгеймера — способность тормозить образование в мозге бета-амилоидного пептида, являющегося морфологической основой данного заболевания [6]. Такая же корреляция была обнаружена у пациентов с аутизмом, психозами и обсессивно-компульсивным расстройством в сравнении со здоровыми добровольцами [34, 21]. В другом исследовании, было доказано, что объем шишковидной железы не связан с наличием у пациента эпилепсии. Касаясь нейропротекторных свойств мелатонина, следует отметить его эффективность именно при тех заболеваниях, которые относятся к категории возрастзависимых (болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистые заболевания). В процессе старения происходят значительные нарушения в системе обеспечения нормального уровня циркадных ритмов, связанных с резким ослаблением биосинтеза и секреции мелатонина [8, 3].

В настоящее время данными экспериментальных и клинических исследований доказано, что болезнь Паркинсона является типичным хронопатологическим феноменом, который тесно связан с дезорганизацией в первую очередь суточного периода. Доказательством данного утверждения служат циркадианные колебания в динамике клинических симптомов самой болезни и возможность её обострения экзогенными и эндогенными факторами дизритмии. Различные нарушения ночного сна у больных с болезнью Паркинсона, являются ещё одним веским аргументом в пользу хронопатологии при болезни Паркинсона. Исследования подтверждают, что суточные флюктуации, в зависимости, в том числе и от внешнего

фотопериодизма, при экстрапирамидной патологии испытывают не только сами двигательные нарушения, но и состояние вегетативной нервной системы, циклы сон-бодрствование, зрительные функции, а также ответы на терапию дофаминимитическими средствами. В частности, двигательные расстройства усиливаются часто в вечернее время. Высказано предположение, что полосатое тело, супрахиазматические ядра и эпифиз в норме представляют собой функционально единый хронобиологический блок, активно участвующий в организации суточных колебаний поведения. Соответствующие нарушения деятельности указанного блока в целом и отдельных его компонентов вовлекается в формирование циркадианной дизритмии при болезни Паркинсона. Основной связующей причиной такого влияния может служить недостаточность синаптического дофамина. Известно, что наряду с другими нейромедиаторами (норадреналином, серотонином) дофамин тесно связан с поддержанием уровня бодрствования и контролем за циркадианной ритмикой и сном. Синтез, накопление, разрушение и обратный захват дофамина, обнаруживают суточный периодизм и прямую зависимость от состояния внешней освещённости. Однако, вопрос о первопричине такой связи остается открытым [7, 18, 40, 5]

Заключение: таким образом, мелатонин можно рассматривать как уникальный биорегулятор, адаптоген и стабилизатор деятельности всего организма и, в частности, функций ЦНС. Он игра-

ет важную физиологическую роль в поддержании пластичности нейронов и нейропротекции. Выработка этого гормона достигает максимальной степени во время развития мозга (детство-юношество), в то время как она значительно снижается в процессе старения, состояния, связанного с изменением режима сна и снижением пластичности нейронов.

Мелатонин представляет собой гормон, обладающий уникальными адаптивными возможностями. Нарушение его продукции, как количественно, так и его ритма является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, за которым следует возникновение органической патологии. Следовательно, сам факт нарушения продукции мелатонина может являться причиной возникновения различных заболеваний.

Недостаток выработки мелатонина является патогенетическим фактором возрастного ухудшения цереброваскулярной гемодинамики, что может определяться ослаблением антиоксидантных, нейрорегенеративных, антитоксических, иммунотропных и ряда других свойств, на которых базируется его защитная функция. Кроме опосредованного влияния в развитии заболеваний ЦНС, нарушения выработки мелатонина напрямую играют роль в развитии нервных и психических заболеваний.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00009, <https://rscf.ru/project/23-25-00009/>

Литература / References

1. Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Андреев Е.В., Саломатина Т.А., Парфенова А.В., Гребенщикова Р.В. Гендерные различия объема структур головного мозга в аспекте физиологического старения. *Успехи геронтологии*. 2021;34-4:352-359. Anan'eva NI, Lukina LV, Andreev EV, Salomatina TA, Parfenova AV, Grebenshchikova RV. Gender differences in the volume of brain structures in the aspect of physiological aging. *Uspekhi gerontologii*. 2021;34-4:352-359 (In Russ.).
2. Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Андреев Е.В., Тихонов П.М. Гендерные особенности нормального возрастного старения центральной нервной системы. Свидетельство о регистрации базы данных 2021621983, 17.09.2021. Заявка № 2021621830 от 02.09.2021. Заявитель — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Anan'eva N.I., Lukina L.V., Andreev E.V., Tihonov P.M. Gendernye osobennosti normal'nogo vozrastnogo stareniya central'noj nervnoj sistemy. *Svidetel'stvo o registracii bazy dannyh* 2021621983, 17.09.2021. *Zayavka* № 2021621830 ot 02.09.2021.
3. Анисимов В.Н. Влияние мелатонина на процесс старения. В кн.: Мелатонин в норме и патологии. Комаров И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. М.; 2004. Anisimov V.N. Vliyanie melatonina na process stareniya. V kn.: *Melatonin v norme i patologii*. Komarov I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K., Anisimov V.N. М.; 2004. (In Russ.).
4. Анисимов В.Н. Эпифиз и продукция мелатонина. В кн. Мелатонин в норме и патологии. под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И., Малиновской Н.К., Анисимова В.Н. ИД Медпрактика-М, 2004. Anisimov V.N. Epifiz i produkciya melatonina. V kn. *Melatonin v norme i patologii*. pod red. Komarova F.I., Rapoport S.I., Malinovskoj N.K., Anisimova V.N. ID Medpraktika-M, 2004. (In Russ.).
5. Арушанян Э. Б. Хронопатология болезни Паркинсона и роль мелатонина в её происхождении. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11 (3):478-483.

- Arushanyan EB. Chronopathology of Parkinson's Disease and the Role of Melatonin in Its Origin. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(3):478-483. (In Russ.).
6. Арушанян Э.Б. Мелатонин и болезнь Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010;110(1):100-106. Arushanyan EB. Melatonin and Alzheimer's Disease. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(1):100-106 (In Russ.).
 7. Арушанян Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом — функционально единая система управления суточными колебаниями поведения. *Журн. высш. нервн. деят.* 1996;46:15-22. Arushanyan EB. Complex interaction of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus with the pineal gland and striatum — a functionally unified system for controlling daily fluctuations in behavior. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* 1996;46:15-22 (In Russ.).
 8. Бурчинский С.Г. Мелатонин и его возможности в неврологической практике. *Украинский вестник психоневрологии*. 2013;1(74):112-117. Burchinskij SG. Melatonin and its potential in neurological practice. *Ukrainskij vestnik psihonevrologii*. 2013;1(74):112-117 (In Russ.).
 9. Гайкова О.Н., Ананьева Н.И., Забродская Ю.М. Морфологические проявления общепатологических процессов в нервной системе. Санкт-Петербург. 2015. Gajkova O.N., Anan'eva N.I., Zabrodskaya Yu.M. Morfologicheskie proyavleniya obshchepatologicheskikh processov v nervnoy sisteme. Sankt-Peterburg. 2015. (In Russ.).
 10. Коновалова Н. А., Ворожцова И.Н., Павленко О.А., Усов В.Ю., Лукьяненко П.И. Размеры шишковидной железы и ее структура при гиперпролактинемии по данным магнитно-резонансной томографии. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6: 119-119. Konovalova NA, Vorozhцова IN, Pavlenko OA, Usov VYu, Luk'yanonok PI. The size of the pineal gland and its structure in hyperprolactinemia according to magnetic resonance imaging. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;6: 116-119 (In Russ.).
 11. Рапопорт С.И. Мелатонин: теория и практика. М.;2009. Rapoport S.I. Melatonin: teoriya i praktika. M.;2009. (In Russ.).
 12. Рапопорт С.И., Бреус Т.К., Клейменова Н.Г., Козырева О.В., Малиновская Н.К. Геомагнитные пульсации и инфаркты миокарда. *Терапевтический архив*. 2006;4:56-61. Rapoport SI, Breus TK, Klejmenova NG, Kozyreva OV, Malinovskaya NK. Geomagnetic pulsations and myocardial infarction. *Terapevticheskij arhiv*. 2006;4:56-61 (In Russ.).
 13. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic, *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):25-39 <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.05.002>
 14. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: Chapman & Hall:1995.
 15. Biggio G, Biggio F, Talani G, Mostallino MC, Aguglia A, Aguglia E, Palagini L. Melatonin: From Neurobiology to Treatment. *Brain Sciences*. 2021;11(9):1121. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091121>
 16. Caniato R, Filippini R, Piovano A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti EM. Melatonin in plants. *AdvExpMedBiol*. 2003;527:593-7. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0135-0_68
 17. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Pharmacol*. 2001;426:1-10. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01175-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01175-x)
 18. Fifel K. Alteration of daily and circadian rhythms following dopamine depletion in MPTP treated non-human primates *PloS One*. 2014;9:e86240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086240>
 19. Gillette MU, McArthur AJ. Circadian actions of melatonin at suprachiasmatic nucleus. *Behav.Brain Res*. 1995;73:135-139.
 20. Lee YM, Chen HR, Hsiao G, Sheu JR, Wang JJ, Yen MH. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *J. Pineal Res*. 2002;33:72-80. <https://doi.org/https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2002.01869.x>
 21. Matsuoka T, Imai A, Fujimoto H et al. Reduced Pineal Volume in Alzheimer Disease: A Retrospective Cross-sectional MR Imaging Study. *Radiology*. 2018;286(1):239-248. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170188>
 22. Menendez-Pelaez A and Reiter RJ. "Distribution of melatonin in mammalian tissues: the relative importance of nuclear versus cytosolic localization." *Journal of pineal research* 1993;15(2):59-69. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1993.tb00511.x>
 23. Pérez-Lloret Santiago, Cardinali Daniel P. Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotective Agent in Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650597>
 24. Pishak VP, Bulyk RE. Circadian changes of the density of melatonin receptors 1A in the neurons of the suprachiasmatic nuclei of the rat hypothalamus under conditions of diverse functional activity of the pineal gland. *Fiziol. Zh*. 2008;54(4):11.-5. <https://doi.org/10.15407/fz54.04.011>
 25. Poeggeler B, Thuermann S, Dose A, Schoenke M, Burkhardt S, Hardeland R. Melatonin's unique radical scavenging properties — roles of its functional substituents as revealed by a comparison with its structural analogs. *J Pineal Res*. 2002;33(1):20-30. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2002.01873.x>
 26. Reiter RJ. Pineal function during aging: attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences. *Acta Neurobiol. Exp*. 1994;54:31-9.

27. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J. Biomed Sci.* 2000;7(6):444-458. <https://doi.org/10.1007/BF02253360>
28. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54(10):1299-1321. <https://doi.org/10.1211/002235702760345374>
29. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci.* 1996;17(3):100-102. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(96\)10005-5](https://doi.org/10.1016/0165-6147(96)10005-5)
30. Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):3-43.
31. Sadeghniaat-Haghighi K, Aminian O, Pouryaghoub G, Yazdi Z. Efficacy and hypnotic effects of melatonin in shift-work nurses: double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Circadian Rhythms.* 2008;6:10. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-10>
32. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23(1):79-83.
33. Takahashi T, Nakamura M, Sasabayashi D et al. Reduced pineal gland volume across the stages of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;206:163-170. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11>
34. Takahashi T, Sasabayashi D, Yücel M et al. Pineal Gland Volume in Major Depressive and Bipolar Disorders. *Front Psychiatry.* 2020;11:450. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020>
35. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.* 1993;1:57-60.
36. Tan DX, Manchester LC, Burkhardt S, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Shohami E, Huo YX, Hardeland R, Reiter RJ. N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. *FASEB J.* 2001;15(12):2294-2296. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0309ffe> (2001)
37. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer BF, Limson J, Weintraub ST, Qi W. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(11):1177-1185. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00435-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00435-4)
38. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi WB, Karbownik M, Calvo JR. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biol Signals Recept.* 2000;9(3-4):137-159. <https://doi.org/10.1159/000014635>
39. Touitou Y, Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int.* 2000;17(3):369-390. <https://doi.org/10.1081/cbi-100101052>
40. Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, Overeem S. 'The clocks that time us'—circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(12):683-693. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.206>
41. Wehr TA. A 'clock for all seasons' in the human brain. *Prog Brain Res.* 1996;111:321-342.
42. Weydahl A, Sothorn RB, Cornélissen G, Wetterberg L. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N. *Biomed Pharmacother.* 2001;55(1):57s-62s. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(01\)90006-x](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(01)90006-x)

Сведения об авторах

Шилова Анастасия Витальевна — врач-рентгенолог СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: stasya.parf@gmail.com

Ананьева Наталия Исаевна — д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики, СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: ananieva_n@mail.ru

Сафонова Наталья Юрьевна — к.м.н., с.н.с. отделения нейровизуализационных исследований, СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: astarta10@yandex.ru

Лукина Лариса Викторовна — к.м.н., с.н.с., руководитель отделения нейровизуализационных исследований СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: larisalu@yandex.ru

Поступила 01.12.2021

Received 01.12.2021

Принята в печать 10.01.2023

Accepted 10.01.2023

Дата публикации 19.06.2023

Date of publication 19.06.2023