

## РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН ПРИ ХВОРОБІ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*I.R. Тимофійчук, С.Б.Семененко, В.І. Швець., Т.П. Савчук, К.В.Слободян*

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці

**Ключові слова:**  
хвороба  
Альцгеймера, МТ,  
епіфіз,  $\beta$ -амілоїд.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія Т.17, №3  
(65), Ч.2.-С.173-179.

DOI:10.24061/1727-  
4338.XVII.3.65.2018.178

E-mail: physiology  
@bsmu.edu.ua

*Хвороба Альцгеймера (ХА), пов'язана з віком нейродегенеративна патологія з прогресуючим дефіцитом пам'яті, характеризується позаклітинним накопиченням амілоїдних бляшок і внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків з гіперфосфорильованого тау протеїна.*

**Мета роботи** - стимулювати інтерес до мелатоніну (МТ) в якості потенційно корисного агента для профілактики і лікування ХА.

*Множинні фактори сприяють етіології ХА з точки зору ініціювання та прогресування. МТ є нейрогормоном, який виробляється переважно епіфізом головного мозку і знижується під час старіння та у пацієнтів з ХА. Дані клінічних випробувань показують, що добавка МТ уповільнює прогресування когнітивних порушень у пацієнтів з ХА. МТ ефективно захищає клітини нейронів від А $\beta$  токсичності через антиоксидантні і імунопротекторні властивості. Він не тільки пригнічує генерацію А $\beta$ , але і пригнічує утворення амілоїдних фібрил за рахунок структурно-залежної взаємодії з А $\beta$ . Точний механізм досі не повністю зрозумілий.*

**Висновки.** Дані літературного огляду дозволяють передбачити нейропротекторні властивості МТ і відкривають перспективи використання цього гормону в терапії нейродегенеративних захворювань.

**Ключевые слова:**  
болезнь  
Альцгеймера,  
мелатонин,  
эпифиз,  $\beta$ -  
амилоид.

Клиническая и  
экспериментальная  
патология Т.17, №3  
(65), Ч. 2.- С.173-  
179.

## РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*I.R. Тимофійчук, С.Б. Семененко, В.И. Швець, Т.П. Савчук, К.В. Слободян*

*Болезнь Альцгеймера (БА), связанная с возрастом нейродегенеративная патология с прогрессирующим дефицитом памяти, характеризуется внеклеточным накоплением амилоидных бляшек и внутриклеточных нейрофибрилярных клубков из гиперфосфорилированного тау протеина.*

**Цель работы** - стимулировать интерес к мелатонину в качестве полезного агента для профилактики и лечения БА. Множественные факторы способствуют этиологии БА с точки зрения иницирования и прогрессирования. Мелатонин является нейрогормоном, который вырабатывается преимущественно эпифизом головного мозга и снижается при старении и у пациентов с БА. Данные клинических испытаний показывают, что добавка мелатонина замедляет прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с БА. Мелатонин эффективно защищает клетки нейронов от А $\beta$  токсичности через антиоксидантные и иммунопротекторные свойства. Он не только подавляет генерацию А $\beta$ , но и подавляет образование амилоидных фибрилл за счет структурно-зависимого взаимодействия с А $\beta$ . Точный механизм до сих пор не полностью понятен. Таким образом мелатонин является мощным антиоксидантом и его уровень снижается при старении и БА.

**Выводы.** Данные литературного обзора позволяют предположить нейропротекторные свойства мелатонина и открывают перспективы использования этого гормона в терапии нейродегенеративных заболеваний.

**Key words:**  
Alzheimer's  
disease, melatonin,  
epiphysis (pineal  
gland),  $\beta$ -amyloid.

Clinical and  
experimental  
pathology. Vol.17,  
№3 (65), P.2. -P.173-  
179.

## THE ROLE OF MELATONIN IN THE PATHOGENESIS OF NEURODEGENERATIVE CHANGES AT ALZHEIMER'S DISEASE (REVIEW OF LITERATURE)

*I.R. Timofiychuk, S.B. Semenenko, V.I. Shvets, T.P. Savchuk, K.V. Slobodian*

*Alzheimer's disease (AD), associated with age-related neurodegenerative pathology with progressive memory deficiency, is characterized by extracellular accumulation of amyloid plaques and intracellular neurofibrillary tubules from hyperphosphorylated tau protein.*

**The purpose of this review** is to stimulate interest in melatonin as a potentially beneficial agent for the prevention and treatment of AD.

*Unlike "healthy aging," Alzheimer's disease is accompanied by significant degeneration of synapses, loss of neurons in the cortex, cholinergic basal ganglia, cerebellum, accompanied by deterioration of cognitive function until completely lost. Multiple factors contribute to the etiology of AD in terms of initiation and progression. Melatonin is a neurohormone, which is produced mainly by the cerebral epiphysis and decreases*

during aging and in patients with AD. Clinical trials show that the addition of melatonin slows the progression of cognitive impairment in patients with AD. Melatonin effectively protects neuronal cells from the toxicity of beta amyloid ( $A\beta$ ) due to its antioxidant and immune-protective properties. It does not only inhibit the generation of  $A\beta$ , but also suppresses the formation of amyloid fibrils due to the structurally-dependent interaction with  $A\beta$ . The exact mechanism is still not fully understood. It is essential that the MT receptors are widely represented in the brain structures that are directly involved in the organization of cognitive activity, mental and psychomotor acts. Thus, melatonin is a potent antioxidant and its level decreases during aging and AD.

**Conclusions.** The data of the literary review allow predict the neuroprotective properties of melatonin and open up prospects for the use of this hormone in the treatment of neurodegenerative diseases.

### Вступ

Вікові зміни імунної, ендокринної та нервової систем підпорядковуються загальним законам старіння організму, але мають свої особливості, зумовлені структурно-функціональною специфікою кожного органу. На відміну від "здорового старіння", хвороба Альцгеймера супроводжується значною дегенерацією синапсів, втратою нейронів у корі, холінергічних базальних гангліїв, мозочку, що супроводжується погіршенням когнітивних функцій до повної їх втрати. З віком змінюється активність епіфізарної системи, яка продукує нейрогормон МТ. МТ рецептори розташовані у всіх структурах організму, що розширює спектри впливу гормону від хроноритмічної регуляції до поведінкових реакцій. Дослідження останніх років довели існування фізіологічних зв'язків між епіфізом і структурами мозку, які відповідають за процеси пізнання, пам'ять і поведінкові реакції. Тому логічно передбачити, що в патогенезі ХА МТ відіграє значну роль, яка визначає мету даного огляду літератури - встановити роль гормону шишкоподібної залози в процесах фізіологічного старіння та при розвитку нейродегенеративної патології.

### Особливості фізіологічного і патологічного старіння мозку.

Старіння - це закономірний процес, який характеризується зниженням адаптаційних можливостей органів і систем, які при фізіологічному старінні мають можливості до компенсації. Тому зниження когнітивних функцій - це закономірна реакція старіючого мозку. Обмеження в когнітивній сфері пов'язані з морфологічними змінами у структурах головного мозку. Вікове погіршення пам'яті анатомічно залежить від гіпокампу і прифронтальної кори мозку.

У цілому, ці зміни пов'язані із загибеллю нейронів, демієлінізацією провідних шляхів, згладжуванням борозн і звивин, розширенням субарахноїдальних просторів і мозкових шлуночків. Структура мозку змінюється протягом всього життя. Втрата ваги мозку в діапазоні від 60 до 90 років виражається 35% редукцією гіпокампу, 15% - кори мозку і 25% - білої речовини. Товщина кортикального шару і субкортикальний обсяг можуть змінюватися протягом одного року на 0,5-1,0%. Ці зміни супроводжуються деструкцією синаптичних вузлів і зменшенням нейрональних контактів [1].

За останні десять років спростована теорія про нездатність нейронів до самовідновлення і з'явилося бага-

то доказів нейропластичності мозкової тканини. Особлива роль в реалізації нейропластичності належить нейротрофічним факторам головного мозку (brain derived neurotrophic factor - BDNF). BDNF важливий для контролю рівноваги синаптичних процесів у нервовій системі і здійснює регулюючий вплив на дофамінергічну, холінергічну, норадренергічну, серотонінергічну і глутаматергічну системи, що має важливе значення в генезі нейродегенеративних захворювань [2]. Гістофізіологічні дослідження встановили, що новоутворені нейрони, в першу чергу, залучені в функцію гіпокампу. Ці явища асоціюються з функцією гіпокампу в організації процесів навчання, пам'яті і емоційної поведінки [1]. Важливим елементом, що обмежує нейрогенез старіючого мозку є недостатній вплив ростових і нейротрофічних факторів, рівень яких (як і активація тирозинкіназних рецепторів) суттєво знижується [1].

З віком суттєво змінюється мікроциркуляторне судинне русло (стоншення судинної стінки, зменшення рецепторів нейротрофічних ростових факторів) і, відповідно, зменшується оксигенація тканин, що відображається на робочому потенціалі нейронів, які стають більш вразливими до ішемічних і запальних процесів і можуть стати мішенню для розвитку нейродегенеративних захворювань. Зміни оксигенації тканини з віком пов'язані із функцією мітохондрій. Порушення функцій мітохондрій пов'язані зі старінням, ішемією / реперфузією, септичним шоком, а також з нейродегенеративними змінами, які спостерігаються при хворобах Паркінсона, Альцгеймера і Хантінгтона. Окисний стрес, який розвивається в тканині під час нейродегенеративних процесів і старіння, супроводжується збільшенням продукції активних форм кисню (АФК) і активацією індукційної NO - синтази, а також зниженням активності ферментів дихального ланцюга і відкриттям неспецифічної мітохондріальної пори (МРТР) [4]. Окисний стрес і зниження активності кальцій транспортуєчої системи - це основні причини порушення функції мітохондрій, які розвиваються з віком. При високому рівні прооксидантних молекул має місце ініціація апоптозу і зростає загибель нейронів. Відкриття мітохондріальних пор ініціює каскад реакцій апоптозу. Динаміка апоптичних процесів регулюється співвідношенням про- і антиапоптичних білків сімейств Bcl-2 і p53 [1]. Цьому явищу передують транскрипція білка p53, активація компонентів апоптозу PIGs, JNK, p38, каспаз і пошкодження ДНК, РНК, білків і ліпідів [4,5].

Важлива функція лізосомальних протеїназ (катепсинів) в процесах нормального старіння і в розвитку нейропатології. Відомо, що при старінні в мозку ссавців спостерігається зменшення швидкості як синтезу, так і деградації білків, зумовлене зменшенням активності протеолітичних ферментів, в тому числі і лізосомальних. У мишей із вродженим дефіцитом цистеїнових протеїназ (катепсинів В і L) спостерігається тотальна атрофія мозку внаслідок масового апоптозу нейронів кори головного мозку і клітин Пуркіньє [3].

Хвороба Альцгеймера (ХА) - нейродегенеративне захворювання з неухильним прогресуванням розладів пам'яті і вищих кіркових функцій до тотальної втрати інтелекту і психічної діяльності в цілому [6]. Під час розвитку ХА відбувається цитоархітектонічна перебудова в структурах мозку, які відповідають за когнітивні функції [7]. ХА, у першу чергу, вражає нервові клітини скроневої частки кори головного мозку і гіпокампу, які відповідають за передачу інформації і консолідацію пам'яті. Вражаються і лобні частки, які відповідають за прийняття рішень, індивідуальність, рухи, мову; тім'яна частка, яка контролює мову, тактильні відчуття, просторові і температурні відчуття, і мигдалини, які відповідають за емоційний контроль [8]. Основні гістопатологічні ознаки ХА накопичення амілоїдних бляшок і внутрішньоклітинних фібрилярних клубків, що викликає пошкодження мітохондрій і посилює окисний віковий стрес і супроводжується дисбалансом внутрішньоклітинного і позаклітинного вмісту іонів цинку, заліза і міді [9]. Типова амілоїдна бляшка складається із центральної нерозчинної частини А $\beta$ -амілоїда (продукта APP - аполіпопротеїна, білка попередника  $\beta$  - амілоїда) і оточена кільцем із дистрофічних нейритів. Нейрофібрилярні клубки знаходяться внутрішньоклітинно і складаються із аномального фосфорильованого тау протеїна, який є компонентом мікротрубочок. Виявлено, що А $\beta$  ще задовго до появи конгломератів у міжклітинному просторі може бути нейротоксичним, так ін'єкції очищеного препарату А $\beta$ 56 кДа в мозок молодих щурів викликали появу когнітивних розладів [10].

Крім амілоїдної гіпотези ХА, заслуговує на увагу холінергічна теорія патогенезу ХА, яка ґрунтується на холінергічному дефіциті, оскільки в розвитку когнітивних порушень і тотальної недоумкуватості важливу роль відіграє дефіцит центрального ацетилхоліну [11].

У міру прогресування ХА знижується рівень BDNF, погіршується трофічна підтримка нейронів і активується утворення великих амілоїдних агрегатів у корі головного мозку, що надалі корелює з тяжкістю деменції за шкалою MMSE [12].

#### **Фізіологічні впливи мелатоніну. Морфофункціональні зміни в епіфізі під час старіння.**

Гормон шишкоподібної залози - МТ виконує в організмі людини і тварин унікальну роль регулятора процесів вищої нервової діяльності в якості стабілізатора цілого ряду психічних функцій [13]. Епіфізарний контроль є необхідним для повноцінної роботи здорового мозку, а зниження його функцій веде до розвитку церебральних патологій. МТ сприяє покращенню пізна-

вальної діяльності мозку, наприклад, в експериментах на епіфізектомованих щурах, ускладнювалась пізнавальна активність у плавальному лабіринті Моріса [12].

МТ синтезується в пінеалоцитах із серотоніну і має чітку періодичність потрапляння в кров [13]. Для МТ характерна значна амплітуда добових коливань концентрації у крові: вдень вона становить 1-3 пг / мл. За 1-2 год до звичного часу відходу до сну, за умови відсутності яскравого освітлення (dim light melatonin onset - DLMO, англ.), Концентрація МТ починає зростати, швидко досягаючи рівня 100-300 пг / мл. Пік активності секреції МТ спостерігається в 2-4 год ночі, а в передранкові години починається її спад, який завершується після пробудження. Усього за добу в організмі синтезується близько 30 мкг цього гормону [14]. Незалежно від виду тварин, МТ виробляється переважно в темний період доби, що дозволяє вважати епіфіз хронотропною залозою, яка має тісні морфофункціональні зв'язки з супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса (СХЯ) [18]. Крім епіфізу, МТ виробляється і клітинами шлунково-кишкового тракту, підшлунковою залозою, клітинами крові, сітківкою, але для регуляції функцій мозку важливим є епіфізарний МТ. Тут його мішенню виявляються спеціалізовані рецептори, які розрізняють за функцією (збуджуючі і гальмівні), а також за локалізацією в нейроні (мембранні і ядерні). Крім того, можлива і безпосередня взаємодія МТ з деякими внутрішньоклітинними метаболітами (кальмодулін, вільні радикали і т.п.). Істотно, що МТ рецептори широко представлені в утвореннях мозку, які безпосередньо беруть участь в організації пізнавальної діяльності, психічних і психомоторних актів (неокортекс, гіпокамп, смугасте тіло, мезенцефалічні ядра і ін.) [13].

МТ виконує імуномодулюючу функцію, яка проявляється в активації Т-імунокомпетентних клітин і фагоцитів, що сповільнює ріст пухлинних клітин, антиагрегантна роль МТ полягає в підвищеному споживанні серотоніну, що посилює антиагрегантні властивості тромбоцитів. Антиоксидантна роль МТ полягає у здатності до елімінації вільних радикалів [14]. У мембранах мітохондрій МТ блокує витік електронів і утворення прооксидантів, запобігаючи тим самим пероксидації кардіоліпіну - критично важливого фосфоліпіду для забезпечення оптимального функціонування комплексів III і IV ланцюга перенесення електронів і стабілізує внутрішню мітохондріальну мембрану; МТ підвищує активність мітохондріальної глутатіонпероксидази, збільшує обсяг продукції глутатіону, забезпечуючи підтримання оптимального його рівня в клітинах; МТ стимулює активність каскаду ферментів, а саме активність внутрішньоклітинної супероксиддисмутази і каталази [15,16]. Антиоксидантні властивості МТ проявляються на рівні ядра і мітохондрій, що фактично захищає ДНК клітин на останніх рубежах [16].

Функції МТ набувають особливого значення під час старіння, коли епіфіз підлягає інволюції [13]. Вікові зміни морфології шишкоподібної залози полягають у зменшенні загального числа пінеалоцитів. За даними світлової мікроскопії, збільшується поверхня ядер, пінеалоцитів, відзначається брунькування і фрагментація,

трапляються двоядерні клітини з подвоєним вмістом ДНК. У цитоплазмі пінеалоцитів літніх людей збільшується кількість меланіну і ліпофусцину. Інволюція структури епіфіза проявляється: в зниженні загального числа пінеалоцитів; зменшенні маси залози; зменшенні паренхіми органу [2]. Такі зміни органу виникають внаслідок пригнічення пластичних процесів, а накопичення ліпофусцину вказує на порушення оксигенації внаслідок зростання склеротичних процесів у судинах [15]. У процесі інволюції пінеальної залози обсяг внутрішньоорганного судинного ложа істотно зменшується, що призводить до порушення кровопостачання і впливає на функціональну активність органу. Дані електронної мікроскопії вказують на зниження кількості світлих або функціонуючих пінеалоцитів і зростання числа темних клітин, які містять ділянки кальцифікації [17]. Епіфіз виконує роль "біологічного годинника", а МТ має виражені геропротекторні механізми. У тканині епіфіза скупчена велика кількість  $\beta$ -адренорецепторів, яка з віком суттєво знижується, особливо в мозочку і смугастому тилі. Активність маркерного ферменту катехоладренергічних аксонів тирозингідроксилази в епіфізі 25-місячних тварин була в 4 рази нижчою, ніж у 4-місячних. Після односторонньої симпатичної денервації відбувається відновлення колатералей у молодих тварин, а у старих денервація зберігається, що зумовлено зменшенням факторів росту нервів в епіфізі і зниженням репаративних процесів у нейронах, які іннервують епіфіз [17]. В експериментах і під час клінічних досліджень виявлено зниження рівня нічної екскреції МТ з сечею як у старих лабораторних тварин, так і у літніх людей. У здорових чоловіків віком 30-39 та 40-49 років виявлено зниження добової екскреції МТ з сечею, порівняно з 20-29-річними [2]. У людей, старших 50 років, відзначається погіршення судинної сітки епіфіза, а після 70 років відбуваються атеросклеротичні зміни в артеріолах і облітерація капілярів [17]. Погіршення цереброваскулярної гемодинаміки пов'язані зі зниженням імунотропної, антиоксидантної і нейрорепаративних властивостей МТ [2].

#### Участь мелатоніну в патогенезі хвороби Альцгеймера.

Фактори, які порушують ендогенну продукцію МТ, можуть стати причиною розвитку десинхронозів. Штучне освітлення в темну пору доби, у тому числі з екранів телевізорів і смартфонів, порушує вироблення МТ сітківкою і епіфізом. Доведено, що штучне освітлення сприяє накопиченню орексину, зростанню окисних процесів і накопиченню амілоїдних бляшок, що сприяє розвитку ХА [16]. Орексин - це головний нейротрансмітер, який регулює бадьорість. Експерименти з мікродіалізом у мишей виявили підвищення рівня  $\beta$ -амілоїду в інтерстиційній рідині на тлі депривації сну і введення орексину, а введення його антагоністу, навпаки, знижувало рівень  $\beta$ -амілоїду [21]. Падіння нічної продукції МТ супроводжується низькою величиною циркадіанної амплітуди і зростанням нерегулярної динаміки. Сьогодні дискутується питання терапевтичних ефектів МТ, але надмірні концентрації гормону можуть викликати десенсибілізацію МТ рецепторів. Застосування

МТ у фізіологічних дозах запобігає появі нових амілоїдних бляшок і сприяє захопленню та елімінації вже існуючих, а також протидіє утворенню тау-протеїну [19].

Порушення функції мітохондрій вважається основним фактором, пов'язаним з нейродегенеративними змінами, які виникають при ХА. Під дією активних радикалів відбувається пошкодження мембран мітохондрій і накопичення мутацій в мітохондріальній ДНК. У відповідь на окисний стрес, або при досягненні надпорогових концентрацій кальцію, відбувається набухання мітохондрій, відкриття мітохондріальної пори, вихід проапоптичних білків. МТ, який виступає в ролі потужного антиоксиданта при високих концентраціях кальцію, навпаки, сприяє відкриттю мітохондріальної пори і прискорює старіння клітин печінки. Хронічне введення МТ старим тваринам надавало стійкості кальцій-індукованій проникності мітохондріальних мембран і сприяло покращенню енергозабезпечення клітин головного мозку, а також продемонструвало антиапоптичний ефект [4,10,11]. У пацієнтів з ХА порушений патерн секреції МТ, знижений вміст рецепторів до МТ в СХЯ [19]. У гіпокампі шурів під час відтворення ХА зростає імунореактивність МТ рецепторів 1 і знижується реактивність МТ 2. [20]. За даними патоморфологічних досліджень, рівень МТ у лікворі обернено корелює із ступенем розповсюдження нейродегенеративного процесу при ХА; за даними оптико-когерентної томографії, у хворих знижена товщина сітківки і виявляється атрофія зорового нерва. Вважаються норадренергічні нейрони блакитної плями, холінергічні нейрони педункулопонтінного ядра і середнього мозку, серотонінергічні нейрони, дофамінергічні нейрони передніх відділів покривлі середнього мозку, орексинергічні нейрони латерального гіпоталамуса [20]. Ацетилхолін відіграє основну роль у зв'язках гіпокампа і неокортекса, що має пріоритетну роль у здійсненні когнітивних функцій. Регуляція ритмічної активності здійснюється через N-метил-D-аспартатні (NMDA) рецептори [20]. При ХА  $\beta$  амілоїд і тау-протеїн виявляються в СХЯ ще на доклінічних стадіях, але порушення циркадних ритмів виникає згодом. Агрегований  $\beta$ -амілоїд утворює АФК і викликає загибель нейронів через пошкодження ліпідів, білків і нуклеїнових кислот. У дослідженні на трансгенних мишах APP / PS1, які отримували протягом місяця МТ, відзначено зниження на 25-50% рівня  $\beta$ -амілоїду в мітохондріях [21]. Порушення норадреналінергічної регуляції супроводжується порушенням синтезу серотоніну за рахунок підсилення моноаміноксидази, що спостерігається на ранніх стадіях ХА [22].

Для нейродегенеративних захворювань характерні порушення циркадіанних ритмів. Молекулярна основа циркадіанних ритмів забезпечується часовими генами, які працюють за принципом позитивного і негативного зворотного зв'язку, білки, які накопичуються протягом дня, BMAL1 і CLOCK утворюють комплекс і активують транскрипцію генів PER (PER1, PER2, PER3) і CRY (CRY1, CRY2). Комплекс PER / CRY пригнічує комплекс BMAL1 / CLOCK при ХА, що знижує експресію білків PER і CRY. При ХА порушується експресія BMAL1, а при розгорнутих клінічних стадіях порушується транс-

крипція BMAL1 та PER і CRY [19, 20].

В експерименті на щурах під час відтворення спорадичної моделі ХА встановлено, що тривале введення МТ відновлює синаптичні контакти в гіпокампі та зберігає нейрональну та гліальну структуру. МТ покращує просторову пам'ять, зменшує синаптичну дисфункцію, а також зменшує астрогліоз в гіпокампі щурів після ін'єкції інтрацеребровентрікулярно 1-42  $\beta$ -амілоїду [24].

### Висновки

Отже, МТ є потужним антиоксидантом, і його рівень знижується під час старіння і ХА. Дані літературного огляду дозволяють передбачити нейропротекторні властивості МТ і відкривають перспективи використання цього гормону в терапії нейродегенеративних захворювань.

### Список літератури

1. Гомазков ОА. Клеточные и молекулярные принципы старения мозга. Успехи современной биологии. 2012;132(2):141-54.
2. Пальцев МА, Кветной ИМ, Полякова ВО, Кветная ТВ, Трофимов АВ. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения. Успехи геронтологии. 2009;22(1) 24-36.
3. Рендаков НЛ, Топчиева ЛВ, Виноградова ИА. Изменение экспрессии генов катепсинов и актина в мозге крыс при старении. Доклады Академии наук. 2011;436(5) 712-4.
4. Крестинина ОВ, Одинокова ИВ, Бабурина ЮЛ, Азарашвили ТС. Влияние мелатонина на функционирование Ca<sup>2+</sup>-индуцированной неселективной поры митохондрий головного мозга крыс при старении. Биологические мембраны. Журнал мембранной и клеточной биологии. 2013;30(4):304-12.
5. Арушанян ЭБ. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология. Русский Медицинский Журнал. 2006;14(23):1657-64.
6. Акшулаков СК, Такенов СД, Карибай ЖТ. Болезнь Альцгеймера, патоморфология, клинические проявления и современное лечение. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2015;2:26-33.
7. Ишунина ТА. Корковые и подкорковые структуры мозга человека при старении и болезни Альцгеймера. Морфологические ведомости. 2011;4:83-98.
8. Григоренко АП, Робаев ЕИ. Молекулярные основы болезни Альцгеймера. Молекулярная биология. 2007;41(2):331-45.
9. Исаев НК, Стельмашук ЕВ, Генрихс ЕЕ, Оборина МВ, Капкаева МР, Скулачев ВП. Болезнь Альцгеймера: обострение старческого феноптоза. Биохимия. 2015;80(12):1838-42.
10. Козырев КМ, Габуева АА, Ижиева ДБ-А, Джикаева АМ. К вопросу структурно-функциональной оценки отдельных областей головного мозга при болезнях Паркинсона, Альцгеймера и Пика. Вестник новых медицинских технологий. 2017;24(3):135-44.
11. Закс ТВ, Брин ВБ, Беликова АТ, Козырев КМ. Патогистологическая характеристика экспериментального амилоидоза у золотистых сирийских хомяков. Влияние мелаксена. Вестник новых медицинских технологий. 2012;19(3):151-4.
12. Доян ЮИ, Кичерова ОА, Рейхерт ЛИ. Роль нейротрофических факторов при нейродегенеративных заболеваниях. Академический журнал Западной Сибири. 2018;14(1):49-50.
13. Арушанян ЭБ. Мелатонин - универсальный стабилизатор психической деятельности. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2011;61(6):645-59.
14. Бурчинский СГ. Мелатонин и его возможности в неврологической практике. Український вісник психоневрології. 2013;21(1):112-7.
15. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Цыган НВ, Иллариошкин СН. Терапевтический потенциал мелатонина при заболеваниях нервной системы. Нервные болезни. 2017;3:4-10.
16. Губин ДГ. Многообразие физиологических эффектов

мелатонина. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;11(Ч 6):1048-54. doi: 10.17513/mjprfi.10720

17. Анисимов ВН. Эпифиз, биоритмы и старение организма. Успехи физиологических наук. 2008;39(4):52-76.
18. Арушанян ЭБ. Универсальные терапевтические возможности мелатонина. Клиническая медицина. 2013;2:4-8.
19. Бабкина ОВ, Полуэктов МГ, Левин ОС. Нарушение механизмов циркадианной регуляции при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск "Сон и его расстройства" - 5". 2017;35:114-22.
20. Кравченко ЕВ, Ольгомец ЛМ. Влияние изменений состояния нейромедиаторных и пептидергической систем мозга на циркадианные ритмы и поведение крыс. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2012;62(4):453-64.
21. Cardinali DP, Vigo DE, Olivari N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. Am J Neurodegener Dis. 2012;1(3):280-91.
22. Захаров ВВ, Ясно НН, Рейхарт ДВ, Захарова ЕК, Арнауты ВС, Жарковский АМ. Комбинация мемантина и мелатонина при умеренных когнитивных нарушениях в пожилом возрасте: возможные клинические перспективы. Неврологический журнал. 2013;6:40-8.
23. Homolak J, Mudrovcic M, Vukic B, Toljan K. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. Med Sci (Basel) [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 12];6(3):E52. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-3271/6/3/52/htm> doi: 10.3390/medsci6030052
24. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. J Neurosci Res. 2018;96(7):1136-49. doi: 10.1002/jnr.24220
25. Lin L, Huang QX, Yang SS, Chu J, Wang JZ, Tian Q. Melatonin in Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2013;14(7):14575-93. doi: 10.3390/ijms140714575

### References

1. Gomazkov OA. Kletochnye i molekulyarnye printsipy stareniya mozga [Cellular and molecular principles of aging of the brain]. Biology Bulletin Reviews. 2012;132(2):141-54. (in Russian).
2. Paltsev MA, Kvetnoy IM, Polyakova VO, Kvetnaia TV, Trofimov AV. Neyroimmunoendokrinnye mekhanizmy stareniya [Neuroimmunoendocrine mechanisms of aging]. Advances in gerontology. 2009;22(1) 24-36. (in Russian).
3. Rendakov NL, Topchieva LV, Vinogradova IA. Izmenenie ekspressii genov katepsinov i aktina v mozge krys pri starenii [Change in the expression of cathepsin and actin genes in the brain of rats with aging]. Doklady Akademii nauk. 2011;436(5) 712-4. (in Russian).
4. Krestinina OV, Odiнокova IV, Baburina YuL, Azarashvili TS. Vliyanie melatonina na funktsionirovanie Sa<sup>2+</sup>-indutsirovannoy neselektivnoy pory mitokhondriy golovnoy mozga krys pri starenii [The effect of melatonin on the functioning of the Ca<sup>2+</sup> + -induced non-selective pore of rat brain mitochondria in aging]. Biologicheskie membrany. Zhurnal membrannoy i kletochnoy biologii. 2013;30(4):304-12. (in Russian).
5. Arushanyan EB. Epifizarnyy gormon melatonin i nevrologicheskaya patologiya [Epiphyseal hormone melatonin and neurological pathology]. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2006;14(23):1657-64. (in Russian).
6. Akshulakov SK, Takenov SD, Karibay ZhT. Bolezn' Al'tsgeymera. patomorfologiya, klinicheskie proyavleniya i sovremennoe lechenie [Alzheimer's disease, pathomorphology, clinical manifestations and modern treatment]. Neurosurgery and neurology of Kazakhstan. 2015;2:26-33. (in Russian).
7. Ishunina TA. Korkovye i podkorkovye struktury mozga cheloveka pri starenii i bolezni Al'tsgeymera [Cortical and subcortical structures of the human brain in aging and Alzheimer's disease]. Morphological Newsletter. 2011;4:83-98. (in Russian).
8. Grigorenko AP, Rogaev EI. Molekulyarnye osnovy bolezni Al'tsgeymera [Molecular basis of Alzheimer's disease]. Molecular Biology. 2007;41(2):331-45. (in Russian).
9. Isaev NK, Stel'mashook EV, Genrikhs EE, Oborina MV, Kapkaeva MR, Skulachev VP. Bolezn' Al'tsgeymera: obostrenie starchyego fenoptoza [Alzheimer's disease: an acute exacerbation of senile phenoptosis]. Biochemistry. 2015;80(12):1838-42. (in

Russian).

10. Kozyrev KM, Gabueva AA, Ijjeva DB-A, Gikaeva AM. K voprosu strukturno-funktsional'noy otsenki otdel'nykh oblastey golovnogo mozga pri boleznyakh Parkinsona, Al'tsgeymera i Pika [To the question of structural and functional evaluation of the individual areas of the brain at the parkinson, alzheimer and peak diseases]. *Journal of New Medical Technologies*. 2017; 24(3):135-44. (in Russian).

11. Zaks TV, Belikova AT, Brin VB, Kozyrev KM. Patogistologicheskaya kharakteristika eksperimental'nogo amiloidoza u zolotistykh siriyskikh khomyakov. Vliyanie melaksena [The Histopathological Characteristics of Experimental Amyloidosis in the Syrian Golden Hamsters. Influence Melaxe]. *Journal of New Medical Technologies*. 2012;19(3):151-4. (in Russian).

12. Doyan YI, Kicherova OA, Reikher L. Rol' neyrotroficheskikh faktorov pri neurodegenerativnykh zabolevaniyakh [Role of neurotrophic factors in neurodegenerative diseases]. *Academic Journal of West Siberia*. 2018;14(1):49-50. (in Russian).

13. Arushanyan EB. Melatonin - universal'nyy stabilizator psikhicheskoy deyatelnosti [Melatonin is a universal stabilizer psychical activities]. *IP. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2011;61(6):645-59. (in Russian).

14. Burchynskiy SG. Melatonin i ego vozmozhnosti v nevrologicheskoy praktike [Melatonin and its possibilities in neurological practice]. *Ukrains'kyi visnyk psyhonevrolohii*. 2013;21(1):112-7. (in Russian).

15. Litvinenko IV, Krasakov IV, Tsygan NV, Illarioshkin SN. Terapevticheskyy potentsial melatonina pri zabolevaniyakh nervnoy sistemy [Therapeutic Potential of Melatonin in Neurological Disorders]. *Nervous Diseases*. 2017;3:4-10. (in Russian).

16. Gubin DG. Mnogoobrazie fiziologicheskikh effektov melatonina [Variety of physiological effects of melatonin]. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;11(C4):1048-54. doi: 10.17513/mjpf.10720 (in Russian).

17. Anisimov VN. Epifiz, bioritmy i starenie organizma [Pineal Gland, Biorhythms and Aging of an Organism]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2008;39(4):52-76. (in Russian).

18. Arushanyan EB. Universal'nye terapevticheskie vozmozhnosti melatonina [Universal therapeutic properties of melatonin]. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;2:4-8. (in Russian).

19. Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. Narushenie mekhanizmov tsirkadiannoy regulatsii pri vozrastzavisimyykh neyrodegenerativnykh zabolevaniyakh [Disruption of the Mechanisms of Circadian Regulation in Age-Dependent Neurodegenerative Diseases]. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry. Special Issue "Sleep and Sleep Disorders - 5"*. 2017;35: 114-22. (in Russian).

20. Kravchenko EV, Ol'gomets LM. Vliyanie izmeneniy sostoyaniya neyromediatornykh i peptidergicheskoy sistem mozga na tsirkadiannyye ritmy i povedenie krysa [Influence of changes in the state of neurotransmitter and peptidergic systems of the brain on circadian rhythms and behavior of rats]. *IP. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2012;62(4):453-64. (in Russian).

21. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(3):280-91.

22. Zakharov VV, Yakhno NN, Reyhart DV, Zakharova EK, Arnautov VS, Zharkovsky AM. Kombinatsiya memantina i melatonina pri umerennykh kognitivnykh narusheniyakh v pozhilom vozraste: vozmozhnye klinicheskie perspektivy [The combination of memantine and melatonin in aged patients with mild cognitive impairments possible clinical perspectives]. *Nevrologicheskyy zhurnal*. 2013;6:40-8. (in Russian).

23. Homolak J, Mudrovic M, Vukic B, Toljan K. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Med Sci (Basel)* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 12];6(3):E52. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-3271/6/3/52/htm> doi: 10.3390/medsci6030052

24. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res*. 2018;96(7):1136-49. doi: 10.1002/jnr.24220

25. Lin L, Huang QX, Yang SS, Chu J, Wang JZ, Tian Q. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14575-93. doi: 10.3390/ijms140714575

#### Відомості про авторів:

Тимофійчук І. Р. - к.мед.н., доцент кафедри фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Семененко С.Б.- к.біол.н., доцент кафедри фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Швещ В. І. - д.біол.н., професор кафедри фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Савчук Т. П. - к.мед.н., асистент кафедри фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Слободян К.В.- к.мед.н., доцент кафедри патологічної фізіології ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

#### Сведения об авторах:

Тимофійчук И. Р.- к.мед.н., доцент кафедры физиологии имени Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Семененко С.Б.- к.биол.н., доцент кафедры физиологии имени Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Швец В. И.- д.биол.н., профессор кафедры физиологии имени Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Савчук Т. П. - к.мед.н., ассистент кафедры физиологии имени Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Слободян К. В.- к.мед.н., доцент кафедры патологической физиологии ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

#### Information about authors:

Timofiychuk I. R.- PhD, Associate Professor of the Department of Physiology named after Y.D. Kirshenblat of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Semenenko S. B.- PhD, Associate Professor of the Department of Physiology named after Ya.D. Kirshenblat of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Shvets V. I.- Doctor of biological, Professor of the Department of Physiology named after Y.D. Kirshenblat of the HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Savchuk T. P.- PhD, assistant of the Department of Physiology named after Y.D. Kirshenblat of the HSEE of Ukraine

"Bukovinian State Medical University"

Slobodian K. V.- PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology of the HSEE " Bukovinian State Medical University"

*Стаття надійшла до редакції 25.07.2018*

*Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький*

*© Тимофійчук І.Р., Семененко С.Б., Швець В.І., Савчук Т.П., Слободян К.В., 2018*

