

## ОБЗОРЫ

**ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ  
И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

И.Д.Гончарова, Б.А.Лапин, В.Х.Хавинсон\*

*ГУ НИИ медицинской приматологии РАН, Сочи; \*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАН*

Обзор посвящен проблеме возрастных изменений функции различных звеньев эндокринной системы (гипофиза, эпифиза, адrenaловых и половых желез), их роли в процессах старения и возрастной патологии, а также возможным направлениям коррекции эндокринных нарушений и профилактики преждевременного старения.

**Ключевые слова:** старение, эндокринные функции, геропротекторы, обезьяны

Эндокринная система — одна из важнейших регуляторных систем организма, участвующая в организации сложных форм поведения, в процессах адаптации организма к чрезвычайным факторам внешней и внутренней среды, регуляции процессов репродукции, гомеостаза, терморегуляции, иммунного статуса, высшей нервной деятельности, т.е. тех процессов, протекание большинства из которых нарушается при старении. Естественно полагать, что возрастные нарушения эндокринной регуляции, обусловленные прежде всего возрастными изменениями в характере функционирования самой эндокринной системы, лежат в основе возрастного повреждения различных функций организма. Существенное "омоложение" заболеваний, обычно ассоциируемых со старением, в современном мире, характеризующемся расширением диапазона стрессорных воздействий на организм человека, указывает на важное значение эндокринных нарушений в патогенезе преждевременного старения.

В этой связи изучение основных закономерностей возрастных нарушений эндокринных функций и их роли в процессах старения и патогенезе ассоциированных со старением заболеваний, а также поиск возможных путей коррекции эндокринных нарушений и профилактики

преждевременного старения представляются чрезвычайно актуальными. Видовые различия в характере функционирования различных звеньев эндокринной системы обуславливают важность выбора экспериментальной модели для проведения такого рода исследований. Наиболее перспективной моделью, по-видимому, являются обезьяны, по физиологии и биохимии эндокринных процессов, а также по спектру патологических процессов весьма сходные с человеком [1, 4, 38, 42].

В настоящем обзоре представлены основные результаты многолетних исследований по изучению особенностей функционирования гипоталамо-гипофизарно-адrenaловой системы (ГТАС), гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы (ГТТС) и эпифиза в процессе старения, а также возможных путей коррекции возрастных эндокринных нарушений на двух видах обезьян — павианах гамадрилах (*Papio hamadryas*) и макаках резусах (*Macaca mulatta*), выполненных в НИИ медицинской приматологии РАН и ранее в НИИ экспериментальной патологии и терапии АМН СССР (Сухуми).

**Функция гипоталамо-гипофизарно-адrenaловой системы**

Концентрация кортизола, основного глюкокортикоидного гормона приматов, не претерпевает существенных возрастных изменений [1, 4, 5, 13,

Адрес для корреспонденции: 354376 Сочи-Адлер, Веселое 1. ГУ НИИ медицинской приматологии РАН. iprim@sochi.aet. Гончарова И.Д.

15,27,21,30], в то же время содержание его ранних предшественников в цепи биосинтеза (прегненолона и 17-оксипрегненолона), а также адrenaловых андрогенов (дегидроэпиандростерона — DHEA, и дегидроэпиандростерона сульфата — DHEAS) резко снижается с возрастом, достигая мини мальных значений у 20-27-летних обезьян [1,3-5, В, 15,27,28,30]. Сходная картина в характере возрастных изменений уровня кортикостероидов выявлена нами и другими авторами у человека [1,4,5,43,44,52].

Выраженное понижение уровней DHEA, DHEAS в плазме крови по мере старения приводит к значительному возрастанию отношений кортизол/DHEA и кортизол/DHEAS, что может быть физиологически значимым. Так, известно, что кортизол и DHEA (DHEAS) действуют как антагонисты на ряд физиологических систем, например, иммунную и нервную [19,22,39]. Не исключено, что возрастное увеличение отношения кортизол/DHEA (DHEAS) может иметь значение для наблюдаемого при старении феномена снижения чувствительности ГПАС к регулирующему действию глюкокортикоидов по механизму отрицательной обратной связи. Последнее отмечено нами у старых самок макаков резусов при сравнительном возрастном изучении результатов теста мезазон-толерантного теста. У старых (20-27-летних) обезьян степень и продолжительность подавления секреции кортизола в ответ на введение как низких, так и высоких доз дексаметазона были ниже, чем у молодых (6-8-летних) животных [15,27,30]. Развитие относительной резистентности ГПАС к дексаметазону зарегистрировано также у старых обезьян других видов [46] и у людей [26], а также других видов животных [47]. Показано, что такого рода расстройства у старых крыс индуцируются токсическим действием глюкокортикоидов на глюкокортикоидчувствительные нейроны гиппокампа [47]. В то же время гиппокамп, как известно, оказывает ингибирующее тоническое влияние на продукцию кортиколиберина (КРФ) специфическими гипоталамическими ядрами не только у крыс, но и у других видов животных, включая обезьян, а также человека [21,49]. По некоторым данным, введение DHEA (DHEAS) предупреждает деструктивные эффекты стресса на структуры головного мозга, в частности, гиппокамп [23,39].

Выраженные возрастные изменения выявлены также в реакции коры надпочечников на специфические стимулы, т.е. кортикотропин, АКГТ и КРФ [30]. Так, у старых самок макаков резусов реакция коры надпочечников в ответ на однократное введение как АКГТ короткого действия,

так и КРФ была несколько более выраженной, чем у молодых животных. Нарушения затрагивали главным образом процесс восстановления уровня кортизола в плазме после достижения им пиковых значений. У старых обезьян наблюдалось существенное замедление процесса восстановления уровня глюкокортикоидов по сравнению с молодыми животными. Так, в ответ на введение АСТН 1-39 у старых самок через 1 ч после достижения пиковых значений концентрация кортизола в крови оставалась на достигнутых максимальных значениях, в то время как у молодых животных отмечалось ее резкое снижение. Возрастные изменения процессов восстановления функции ГПАС в ответ на специфические стимулы свидетельствуют о нарушении пластичности данной системы. Последнее может быть отчасти обусловлено возрастными нарушениями регуляции функции гипоталамо-гипофизарного звена ГПАС по механизму обратной связи [27,30]. Несколько более выраженная активация секреции кортизола в ответ на введение КРФ и АКГТ отмечалась и у старых людей [20,44].

В отличие от кортизола, повышение концентрации DHEA (DHEAS) в ответ на КРФ и АКГТ у всех старых обезьян было значительно менее выраженным, чем у молодых животных. В то же время подъем уровня DHEA (DHEAS) по отношению к исходному в старшей возрастной группе был выше, чем в младшей [30]. По-видимому, повышение интенсивности биосинтетических процессов в адренокортикоцитах в ответ на стимул у старых обезьян не способно компенсировать снижающуюся с возрастом продукцию DHEA (DHEAS). Не исключено, что у обезьян по мере старения имеет место потеря клеток сетчатой зоны коры надпочечников, как это описано для человека [33]. Возможно также, что прогрессивное снижение с возрастом секреции DHEA (DHEAS) обуславливается снижением у стареющих обезьян способности адренокортикальных клеток к эффективному использованию холестерина и/или синтезу прегненолона. Последнее подтверждается как одномоментным снижением в плазме крови старых обезьян концентраций DHEA, DHEAS, прегненолона и 17-оксипрегненолона [1,4,5,13,15,27,28,30], так и выраженным уменьшением содержания липидов в сетчатой и пучковой зоне коры надпочечников [30]. Поддержание при этом секреции кортизола на высоком уровне, по-видимому, обусловлено переключением биосинтетических процессов с синтеза адреналовых андрогенов на синтез глюкокортикоидов. Как свидетельствуют результаты функционального теста с АКГТ пролонгиро-

ванного действия, резервы коры надпочечников в отношении кортизола у старых обезьян сохранены, а в отношении DHEA и DHEAS — существенно снижены [30].

### Циркадные ритмы

Несмотря на отсутствие значимых возрастных различий в концентрации кортизола у обезьян в 9.00 ч, статистически достоверные различия обнаружены в характере секреции гормона в 21.00 ч. У старых животных в 21.00 ч концентрация кортизола составляет в среднем 80-90% от ее уровня в 9.00 ч, в то время как у молодых животных уровень кортизола в 21.00 ч приблизительно в 2 раза ниже его концентрации в 9.00 ч [16,36]. Нарушения циркадного ритма секреции кортизола могут иметь негативные последствия для функционирования различных тканей, органов, систем и всего организма в целом, поскольку суточные ритмы глюкокортикоидов в значительной мере определяют биологические ритмы различных звеньев иммунной системы, митотической активности клеток костного мозга, форменных элементов крови и др.

Наблюдаемые в процессе старения нарушения в характере функционирования ГПАС свидетельствуют о ее прогрессирующей с возрастом дисфункции.

Выявлено также, что у старых обезьян содержание мелатонина в крови существенно снижено по сравнению с молодыми. При этом концентрация мелатонина как у молодых, так и у старых животных в 21.00 ч выше, чем в 9.00 ч. Следует отметить, что характер суточной динамики секреции мелатонина у обезьян противоположен циркадной ритмике кортизола, по крайней мере в 9.00 и 21.00 ч. В то время как у молодых обезьян секреция кортизола в 21.00 ч резко снижается по сравнению с базальным уровнем (в 9.00 ч), концентрация мелатонина в 21.00 ч, наоборот, повышается [16,36]. Аналогичные данные получены и для человека [45,51].

Учитывая, что эпифиз является одной из главных структур мозга, участвующих в организации циркадной ритмичности в деятельности важнейших систем организма (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной и др.) [45,51], можно полагать, что пинеальная железа участвует в организации суточного ритма и глюкокортикоидной секреции. Поэтому выявленные нарушения секреции кортизола в 21.00 ч у старых животных вполне могут быть объяснены возрастным понижением секреции мелатонина.

### Функция гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы

Концентрация биологически активной фракции лютеинизирующего гормона (ЛГ) у старых (20-26-летних) самцов павианов гамадрилов выше, чем концентрация ЛГ у большинства самцов павианов гамадрилов молодого (6-8 лет) и зрелого (10-15 лет) возраста. В то же время уровень тестостерона у большинства 20-26-летних животных несколько ниже средних значений, регистрируемых у 6-9 и 10-15-летних животных [1,5,13,28,29].

Разнонаправленный характер возрастных изменений концентраций тестостерона и ЛГ указывает на развитие при старении дегенеративных изменений в семенниках обезьян. В пользу этого предположения свидетельствует снижение объема тестикул у старых животных (достоверное или на уровне тенденции), а также олиго- и азооспермия или отсутствие эякуляторного ответа на электростимуляцию у старых обезьян [1,28,29]. С этими данными согласуются результаты гистологических исследований тестикул [38]. Сходные эндокринные и морфологические изменения половых желез отмечены и у человека [40].

Выраженные возрастные различия выявлены также в характере функционирования ГПТС в ответ на введение люлиберина (ЛЛРГ) и стимулирующие аналоги ЛЛРГ (агонисты ЛЛРГ — аЛЛРГ). Подобно возрастным изменениям в характере функционирования ГПАС в ответ на специфические стимулы, у всех старых животных наблюдалось замедление процессов восстановления секреции ЛГ и тестостерона после достижения ими пиковых значений в ответ на однократное введение ЛЛРГ [1,5,13,28,29]. У самого старого 26-летнего самца зарегистрировано также снижение чувствительности ГПТС к ингибирующему действию аЛЛРГ (бузерелин, "Hoehst A.G."), вводимого продолжительное время [1,5,13,28,29]. Повреждения аденогипофизарного и тестикулярного ответа на введение ЛЛРГ описаны и у старых мужчин [25,50].

Несмотря на выраженные возрастные изменения в характере функционирования ГПТС, резервы семенников у старых павианов в отношении тестостерона, по-видимому, сохранены, т.к. результаты функционального теста с человеческим хорионическим гонадотропином (ЧХГ) у старых и молодых животных носили сходный характер [1,5,13,28,29]. Возможность поддержания высокой концентрации тестостерона в течение длительного времени у старых самцов после введения ЧХГ, по-видимому, может объясняться некоторыми адаптивными механизмами,

подде рживающими секрецию тестостерона на оптимальном уровне. К таким механизмам, по-видимому, можно отнести возможность стимуляции синтеза сульфатированных предшественников тестостерона и дальнейшей трансформации последних в тестостерон. Так, у одного из наиболее старых самцов (26 лет) с гипотрофией яичек и отсутствием эякуляторного ответа на электро-стимуляцию наблюдалось повышение уровня DHEAS в периферической крови, коррелировавшее с активацией секреции тестостерона в ответ на введение ЛПРГ, аЛПРГ и ЧХГ [1,3,28,29]. Возможность биосинтеза тестостерона из сульфатированных предшественников, в частности DHEAS, и активация этого процесса в условиях стимуляции функции гонад с помощью ЧХГ описаны и для человека [24,37].

Концентрация эстрадиола у старых животных не претерпевает выраженных изменений, однако отношение эстрадиол/тестостерон увеличилось по сравнению с таковым у молодых самцов в [1]. Аналогичная закономерность выявлена и для человека [1].

Таким образом, в процессе старения у обезьян формируются существенные изменения в функционировании различных эндокринных звеньев, прежде всего ГАС, ГТТС и эпифиза, сходные с возрастными эндокринными нарушениями у человека. Эти изменения приводят с возрастом к выраженному гормональному дисбалансу в периферической крови: снижению концентрации адrenaловых и тестикулярных андрогенов, предшественников в цепи биосинтеза стероидных гормонов (прегненолона, 17-оксипрегненолона) и мелатонина наряду с неизмененными уровнями кортизола, эстрадиола и повышением содержания гонадотропных гормонов. Формирующийся дисбаланс, по-видимому, играет важную роль в повреждении гормонального контроля большинства функций организма и в развитии возрастной патологии, например, нейродегенеративных заболеваний, атеросклероза, повышенной толерантности к инсулину, нарушениях репродуктивной функции, учащении опухолевых процессов и др.

Важное значение в реализации негативных последствий гормонального дисбаланса, возможно, имеет прогрессивное снижение уровня DHEA и DHEAS. Современные данные указывают на важную роль DHEA (DHEAS) в регуляции иммунного статуса, липидного и углеводного обмена, клеточного роста, активности нейронов и др. [19,22,23,39,41,48,52].

Возрастные изменения в реакции ГТТС на специфические стимулы, выражающиеся в замедлении процессов восстановления гипофизарно-

адrenalовой оси и сопровождающиеся повышенной продукцией глюкокортикоидных гормонов, могут продуцировать нарушения в процессах адаптации стареющего организма к меняющимся условиям внешней среды и повышать риск развития кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, сахарного диабета и др. [30,49].

Дисбаланс андрогенных и эстрогенных фракций половых стероидных гормонов создает патологическую основу как для возрастной патологии репродуктивной системы (гипогонадизм, гипертрофия и рак простаты и др.), так, по-видимому, и для некоторых других расстройств, обусловленных нарушениями функционирования тканей и органов, чувствительных к тестикулярным гормонам (миастения, изменения эритропоэза, нарушения жирового обмена и др.). В частности, в экспериментальных и клинических исследованиях установлена важная роль повышения отношения эстрогены/андрогены в патогенезе гипертрофии простаты [32].

Следует подчеркнуть, что сходные гормональные нарушения наблюдались нами у людей и обезьян в условиях хронического стресса, индуцированного гемобластомой [1,4,8,9]. При этом более выраженные нарушения в характере функционирования коры надпочечников и гонад наблюдались у молодых пациентов и животных, страдающих гемобластомами [1,4,8,9]. Аналогичный характер имели нарушения гормональной функции коры надпочечников и гонад у пациентов с другими онкологическими и неонкологическими хроническими заболеваниями, а также у обезьян в условиях продолжительного стрессорного воздействия [9].

Выраженное снижение при старении секреции мелатонина — одного из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты, участвующего в организации биологических ритмов организма, по-видимому, является патогенетическим фактором в развитии ряда психических и соматических заболеваний, о чем свидетельствуют экспериментальные и клинические данные. Так, введение мелатонина предупреждало развитие симптомов ряда нейродегенеративных заболеваний, моделируемых на животных [45], а применение мелатонина у старых людей, страдающих бессонницей, улучшало качество и эффективность сна [33].

### Пути коррекции возрастных нарушений

Возможными направлениями в коррекции возрастных нарушений функций ГТТС, ГТТС и

Эпифиза и, следовательно, профилактики ускоренного старения могут быть увеличение уровня DHEA, DHEAS, тестостерона андрогенов и мелатонина, нормализация циркадного ритма секреции кортизола. Наши исследования были направлены на поиски средств, повышающих уровень естественного мелатонина в организме (поскольку применение экзогенного мелатонина повышает риск неопластического роста [35]), а также восстанавливающих циркадную ритмичность в секреции глюкокортикоидных гормонов и повышающих продукцию тестостерона андрогенов. Одним из наиболее перспективных путей в отношении стимуляции секреции мелатонина, по-видимому, является использование глитидных препаратов эпифиза, разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. Показано, что в процессе старения в органах и тканях организма закономерно снижается продукция физиологически активных веществ пептидной природы, а введение пептидов, полученных из соответствующего органа, восстанавливает, как правило, тканевой гомеостаз прежде всего "материнского" органа [17]. Поэтому можно предполагать, что пептидные препараты, полученные из пинеальной железы, могут оказывать топическое воздействие прежде всего на сам эпифиз, и эта возможность подтверждена в ряде исследований [2].

Нами изучено влияние на продукцию мелатонина как фармакологического препарата эпиталамина, представляющего собой биологически активный пептидный экстракт эпифизов крупного рогатого скота, так и нового синтетического пептида эпиталона (Ala-Glu-Asp-Gly), сконструированного на основе анализа аминокислотного состава эпиталамина. Установлено, что эпиталон (10 мкг ежедневно внутримышечно, в течение 10 дней подряд) индуцирует 3-кратное повышение уровня мелатонина в периферической крови в 21.00 ч у старых обезьян, но не вызывает изменений уровня мелатонина у молодых обезьян [16,36]. Аналогичные данные получены и в отношении эпиталамина, вводимого в дозе 5 мг ежедневно в течение 10 дней. Избирательное стимулирующее влияние эпиталона и эпиталамина на продукцию мелатонина у старых животных, возможно, обусловлено стимулирующим действием пинеальных пептидов на количество и/или сродство  $\beta$ -адренергических рецепторов к норадrenalину на мембранах пинеалоцитов. Как известно, адренергическая иннервация пинеальной железы играет первостепенную роль в регуляции секреции мелатонина [45,51], а снижение чувствительности пинеальных  $\beta$ -адреноре-

цепторов наблюдается при старении у грызунов [31]. Наряду со стимуляцией секреции мелатонина пинеальные пептиды оказывают регулирующее влияние и на секрецию кортизола у старых животных, что проявляется восстановлением суточного ритма секреции кортизола до уровня, характерного для молодых животных [16,36]. Восстанавливающий эффект эпиталона и эпиталамина на циркадную ритмичность секреции кортизола, по-видимому, опосредован нормализацией продукции мелатонина. Это подтверждается данными о наличии отрицательной корреляционной зависимости между уровнями кортизола и мелатонина в периферической крови у молодых обезьян в 9.00 и 21.00 ч [16,36].

Другим направлением исследований явилось изучение возможности использования агонистов ЛГРГ для коррекции возрастных нарушений функции половых желез. Установлено, что однократное внутривенное или внутримышечное введение самцам лавианов гамадрилов низких доз аЛГРГ (бузерелина, "Hoechst A.G.", или сурфагона, РКНПК МЗ РФ) в дозах 50-500 нг/кг индуцирует выраженную и продолжительную (в течение 8-24 ч) активацию продукции гонадотропинов и тестостерона андрогенов [1,6,29]. Введение аЛГРГ в течение 1-2 нед сопровождалось, помимо активации секреции ЛГ и тестостерона, стимуляцией герминативных процессов: заметно увеличивались общая концентрация спермиев и количество их подвижных форм [1,6,7,10-12]. В этой связи введение низких доз аЛГРГ, в том числе и отечественного препарата сурфагона, по-видимому, может быть полезным для лечения гипогонадотропного гипогонадизма, в частности, у некоторых категорий пожилых пациентов или у людей с преждевременным старением. Результаты клинического применения некоторых аЛГРГ, указывающие на улучшение состояния мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом, подтверждают этот вывод [18].

Продолжительное введение высоких доз бузерелина и сурфагона, в отличие от кратковременного курса аЛГРГ в низких дозах, может ингибировать секрецию гонадотропинов и тестостерона андрогенов [1,7,10-12,14,29]. Такого рода эффекты аЛГРГ используются для лечения некоторых возрастных опухолевых заболеваний репродуктивной системы, например, рака и гипертрофии простаты [42].

Таким образом, в процессе старения выраженным изменениям подвергается функция ГГАС, ГГТС и эпифиза. Эти отклонения могут иметь патфизиологическое значение для возрастного нарушения функции различных гормо-

некомпетентных клеток, тканей и органов, а также развития и возрастной патологии. Поскольку подобного рода гормональные нарушения могут возникать и у молодых индивидуумов в условиях хронического стрессорного воздействия, можно полагать, что продолжительный тяжелый стресс способствует преждевременному старению организма. Своевременная коррекция такого рода эндокринных нарушений может быть звеном не только в лечении возрастной патологии, но и в профилактике ускоренного старения. С этой целью могут быть использованы как пептидные аналоги (эпиталон, эпиталамин), так и стимулирующие аналоги ЛГРГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферова Н.Д. Функция стероидпродуцирующих желез при старении, хроническом стрессе и коррекции репродуктивных нарушений. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1997.
2. Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н. // Биол. эксперим. биол. 1992. Т. 113, № 2. С. 194-195.
3. Гончарова Н.Д. // Там же. 1993. Т. 116, № 12. С. 598-601.
4. Гончарова Н.Д. // Там же. 1997. Т. 124, № 8. С. 207-210.
5. Гончарова Н.Д. // Журн. эволюц. биохим. и физиол. 1997. Т. 33, № 1. С. 44-51.
6. Гончарова Н.Д. // Пробл. эндокринологии. 1997. Т. 43, № 12. С. 42-45.
7. Гончарова Н.Д., Белова Е.Г., Горлушкин В.М. // Там же. 1992. Т. 38, № 3. С. 55-58.
8. Гончарова Н.Д., Гончаров Н.П. // Экспер. онкол. 1985. Т. 7, № 3. С. 47-50.
9. Гончарова Н.Д., Гончаров Н.П. // Пробл. эндокринологии. 1988. Т. 34, № 6. С. 27-31.
10. Гончарова Н.Д., Гончаров Н.П. // Там же. 1989. Т. 35, № 2. С. 62-67.
11. Гончарова Н.Д., Гончаров Н.П. // Там же. 1989. Т. 35, № 5. С. 68-72.
12. Гончарова Н.Д., Мхитарова Л.А. // Там же. 1993. Т. 38, № 1. С. 51-54.
13. Гончарова Н.Д., Мхитарова Л.А. // Там же. 1996. № 2. С. 37-41.
14. Гончарова Н.Д., Мхитарова Л.А., Гоголадзе Э.М. // Там же. 1991. Т. 37, № 3. С. 45-48.
15. Гончарова Н.Д., Осалян Т.Э., Таранов А.Г. // Там же. 1999. Т. 45, № 5. С. 39-42.
16. Гончарова Н.Д., Хакинсон В.Х., Лапин Б.А. // Биол. эксперим. биол. 2001. Т. 131, № 4. С. 466-468.
17. Хакинсон В.Х., Малинин В.В. // Там же. 2002. Т. 133, № 1. С. 4-10.
18. Aulirky W., Frick J., Galvan G. // Fertil. Steril. 1988. Vol. 50. P. 480-486.
19. Blauer K.L., Roth M., Rogers W.M. et al. // Endocrinology. 1991. Vol. 29. P. 3174-3179.
20. Blichert-Toft M. // Geriatric endocrinology. Aging. Vol. 5 / Ed. R.B.Greenblatt. N.Y., 1978. P. 81-104.
21. Brook S.M., de Haas-Johnson A.M., Kaplan J.R. et al. // Neuroendocrinology. 1994. Vol. 60, N 2. P. 134-140.
22. Daynes R.A., Dudley D.J., Araneo B.A. // Eur. J. Immunol. 1990. Vol. 2. P. 793-801.
23. Diamond D.M., Branch B.J., Flesher M., Rose G.M. // Ann. NY Acad. Sci. 1995. Vol. 774. P. 304-307.
24. Dixon R., Vincent V., Kase N. // Steroids. 1965. Vol. 6. P. 757-769.
25. Erfurth E.M.T., Hagmar L.E. // Eur. J. Endocrinol. 1995. Vol. 132, N 6. P. 663-667.
26. Ferrari E., Magri F., Dori D. et al. // Neuroendocrinology. 1995. Vol. 61, N 4. P. 464-470.
27. Goncharova N.D., Lapin B.A. // Baltic J. Lab. Anim. Sci. 1999. Vol. 9, N 2. P. 80-85.
28. Goncharova N.D., Lapin B.A. // J. Med. Primatol. 2000. Vol. 29, N 1. P. 26-35.
29. Goncharova N.D., Lapin B.A. // Baltic J. Lab. Anim. Sci. 2001. Vol. 11, N 2. P. 87-97.
30. Goncharova N.D., Lapin B.A. // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123, N 8. P. 1191-1201.
31. Greenberg L.H., Weiss B. // Science. 1978. Vol. 201, N 1. P. 61-63.
32. Habenicht U.-F., Tunn U.W., Senge Th. et al. // J. Steroid. Mol. Biol. 1993. Vol. 44, N 4-6. P. 557-563.
33. Haimov I., Lavie P., Laudon M. et al. // Sleep. 1995. Vol. 18. P. 598-603.
34. Hornsby P.J. // Ann. NY Acad. Sci. 1995. Vol. 774. P. 29-46.
35. Khavinson V.Kh., Ismailov D.M., Obukhova L.K., Malinin V. // Mech. Ageing Dev. 2000. Vol. 120, N 2. P. 141-149.
36. Khavinson V.Kh., Goncharova N.D., Lapin B.A. // Neuroendocrinol. Lett. 2001. Vol. 22, N 4. P. 251-254.
37. Laatikainen T., Laatinen E.A., Vihko R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971. Vol. 32, N 1. P. 59-64.
38. Lapin B.A., Krivova R.I., Cherkovich E.M., Asanov N.S. // Aging in nonhuman primates / Ed. D.M.Bowden. N.Y., 1979. P. 14-37.
39. Majewska M.D. // Ann. NY Acad. Sci. 1995. Vol. 774. P. 111-120.
40. Neaves W.B., Johnson L., Petty C.S. // Biol. Reprod. 1985. Vol. 33, N 1. P. 259-356.
41. Nestler J.E., Clore J.N., Blackard W.G. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1991. Vol. 40, N 4-6. P. 599-605.
42. Nieschlag E., Weinbauer G.F., Behre H.M. // Contraception. 1992. Vol. 46. P. 189-192.
43. Orentreich N., Brind J.L., Vogelmann J.H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75. P. 1002-1004.
44. Pavlov E.P., Harman S.M., Chrousos G.P. et al. // Ibid. 1986. Vol. 62, N 4. P. 767-772.
45. Reiter R.J., Robinson J. Melatonin. N.Y., 1995.
46. Sapolsky R., Altman J. // Biol. Psychiatry. 1991. Vol. 30. P. 1008-1013.
47. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. // Endocrine Rev. 1986. Vol. 7, N 3. P. 284-301.
48. Schwartz A.G., Pashko L.L. // Ann. NY Acad. Sci. 1995. Vol. 774. P. 180-186.
49. Seeman T.E., Robbins R.J. // Endocrine Rev. 1994. Vol. 15, N 3. P. 233-260.
50. Snyder P.J., Reitano J.F., Utiger R.D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975. Vol. 41. P. 938-945.
51. Touitou Y.V., Haus E. // Chronobiol. Int. 2000. Vol. 17, N 3. P. 369-390.
52. Vermeulen A. // Ann. NY Acad. Sci. 1995. Vol. 774. P. 121-127.