

# ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ НАРУШЕНИИ СНА

В.К. Датиева, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО

*Инсомния (бессонница) – самый распространенный вариант нарушения сна, для коррекции которого особенно часто применяют бензодиазепины или агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Применение этих снотворных, особенно в пожилом возрасте, часто сопровождается развитием зависимости, когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости и падений. Альтернативой указанным снотворным может служить мелатонин, физиологический регулятор сна и циркадного ритма. Применение мелатонина при инсомнии, особенно в пожилом возрасте, когда его секреция закономерно снижается, приводит к ускорению засыпания и улучшению качества сна, отсутствию сонливости на следующий день, повышению качества жизни. Клинический эффект может развиваться в течение нескольких дней. Препарат мелатонина (Мелаксен) не вызывает привыкания и рикошетного эффекта, не вступает во взаимодействие с антигипертензивными, антидиабетическими, гиполипидемическими и противовоспалительными средствами.*

**Ключевые слова:** сон, мелатонин, снотворные.

Сон – жизненно важный процесс, который обеспечивает физическое и психологическое восстановление. Инсомния – расстройство инициации, поддержания и качества сна. Хроническая инсомния характеризуется длительностью не менее месяца, нарушением социальной, профессиональной или бытовой адаптации. Данное расстройство обозначается как первичная инсомния, отмечается у 15 % взрослых, чаще – у женщин и пожилых. У лиц старше 65 лет инсомния встречается в 40 % случаев.

## БИОСИНТЕЗ МЕЛАТОНИНА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Мелатонин широко распространен в природе. С его помощью реализуется один из филогенетически наиболее древних механизмов биологического регулирования. Его можно обнаружить у бактерий, одноклеточных эукариот, водорослей; в различных участках растений: корне, стебле,

цветках, семенах; а также у позвоночных и беспозвоночных животных [1, 2, 5].

В организме позвоночных большая часть мелатонина секретируется эпифизом. Секреция мелатонина синхронизирована с циклом день/ночь, при этом пик концентрации в плазме ( $\approx 200$  пг/мл) приходится на ночное время, а минимум ( $\approx 10$  пг/мл) – на дневное. Кроме того, он продуцируется в сетчатке, костном мозге, тромбоцитах, гастроинтестинальном тракте, коже, лимфоцитах [7]. Предшественником мелатонина является плазменный триптофан, который превращается в 5-гидрокситриптофан, а затем в серотонин [8]. Последний ацетируется N-ацетилтрансферазой (AA-NAT) до N-ацетилсеротонина. Данная реакция является скоростью-лимитирующим фактором процесса биосинтеза мелатонина. Наконец, N-ацетилсеротонин превращается в гидроксиндол O-метилтрансферазой в мелатонин. Процесс биосинтеза мелатонина носит циркадный характер. Синтез мелатонина в сетчатке происходит в том же ритме. Выявленное относительно недавно образование гормона в лимфоцитах человека, вероятно, свидетельствует о его участии в иммунологических процессах. Среди экстрапинетальных локусов образования мелатонина особое место занимает желудочно-кишечный тракт. Содержание гормона в ЖКТ превышает в несколько сотен раз его количество в эпифизе. Мелатонин ЖКТ может поступать в системную циркуляцию, особенно при высоком содержании триптофана в пище [9].

Регуляция синтеза мелатонина у млекопитающих осуществляется ретиногипоталамическим трактом (РГТ). РГТ берет начало в сетчатке и проецируется на супрахиазмальное ядро, которое является основным генератором циркадного ритма. В этом процессе принимают участие фоточувствительные ганглиозные клетки, содержащие фотопигмент – меланопсин [10]. Волокна РГТ проходят через паравентрикулярные ядра, ретикулярную формацию и воздействуют на клетки боковых рогов спинного мозга, где находятся нейроны, иннервирующие верхний шейный ганглий [26]. Постганглионарные симпатические волокна из верхнего шейного узла оканчиваются на пинеалоцитах и регулируют синтез мелатонина посредством норадреналина (НА). Высвобожде-

ние НА из нервных окончаний усиливается ночью. НА, связываясь с  $\alpha$ -адренорецепторами, активирует аденилатциклазу через  $\beta$ -субъединицу Gs-белка. Увеличение содержания цАМФ индуцирует образование белков, в том числе ферментов, принимающих участие в синтезе мелатонина, особенно AA-NAT, который является скоростью-лимитирующим [11]. В течение светлой части дня активность супрахиазмального ядра (СХЯ) возрастает, а высвобождение НА в области эпифиза, наоборот, снижается. В темную же фазу СХЯ ингибируется, а под действием повышенного содержания НА синтез мелатонина усиливается [36].

Образование мелатонина в эпифизе регулируется и другими нейропептидами, вазоактивным интестинальным пептидом, нейропептидом Y [12]. Синтезированный мелатонин не накапливается в эпифизе, а поступает через капилляры в системный кровоток и цереброспинальную жидкость [13]. В течение короткого промежутка времени мелатонин достигает всех тканей организма [14]. Период полураспада мелатонина выглядит как биэкспоненциальная кривая. При этом первый максимум приходится на вторую минуту, а второй – на 20-ю [6]. Концентрация мелатонина в области 3-го желудочка оказывается в 20–30 раз выше, чем в крови. Однако с увеличением расстояния от эпифиза она быстро уменьшается. Продукция мелатонина подвержена значительным межиндивидуальным колебаниям. Однако значение подобных различий пока не выяснено [14]. Циркулирующий мелатонин метаболизируется преимущественно в печени системой цитохром P450 зависимой монооксигеназой, а затем подвергается конъюгации с сульфатом и экскретируется в виде 6-мелатонинсульфат; глюкуронирование происходит гораздо меньше. Внепеченочный метаболизм мелатонина значительно отличается от гепатического. Ткани нейронального происхождения, в том числе эпифиз и сетчатка, содержат деацетилирующие мелатонин ферменты, под влиянием которых гормон превращается в 5-метокситриптамин. Распад мелатонина может осуществляться и без участия каких-либо ферментов. Свободные радикалы и некоторые другие формы оксидантов вызывают образование циклической формы 3-гидроксимелатонина.

Поскольку мелатонин легко проникает через клеточные мембраны, он может оказывать влияние практически на все клетки организма. Действие гормона реализуется как посредством связывания с рецепторами, так и независимо от них. Мелатонин принимает участие в регуляции многих физиологических процессов, в том числе в цикле сон-бодрствование, колебании артериального давления, регуляции циркадианных ритмов, иммунологических реакциях, функции сетчатки, нейтрализации свободных радикалов, контролирует рост новообразований, регулирует секрецию бикарбонатов в GIT [3, 15].

## РЕЦЕПТОРЫ МЕЛАТОНИНА И МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

Часть эффектов мелатонина реализуются через мембранные рецепторы MT1 и MT2, относящиеся к суперсемейству рецепторов, сцепленных с G-белком. Указанные рецепторы ответственны за хронобиологическое действие супрахиазмального ядра – центрального пейсмейкера. MT2-рецепторы главным образом индуцируют смену фаз, активация MT1-рецепторов сопровождается снижением нейрональной активности. Кроме того, MT1- и MT2-рецепторы экспрессированы на периферических органах и клетках, где отвечают за ряд иммунологических функций, контролируют вазомоторные реакции. Активация MT1-рецепторов сопровождается вазоконстрикцией, MT2 – вазодилатацией. Ранее предполагалось существование MT3-типа рецепторов. Однако в дальнейшем было установлено, что данный участок связывания является хинонредуктазой-2. Хинонредуктаза принимает участие в системе антиоксидантной защиты организма. Мелатонин обладает меньшим сродством к кальмодулину, а также к ядерным рецепторам семейства ретиноевой кислоты: ROR $\alpha$ 1, ROR $\alpha$ 2 и RZR $\beta$ . Первые два подтипа участвуют в модуляции иммунологических процессов, последний представлен в центральной нервной системе, в том числе в эпифизе [4, 16, 21]. Установлено отрицательное влияние мелатонина на проницаемость митохондриальных мембран, что может лежать в основе нейропротективного действия при нейродегенеративных заболеваниях [17, 19, 20, 22].

## МЕЛАТОНИН КАК ГИПНОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Тесная связь между ночным повышением эндогенного мелатонина и наступлением сна у человека предполагает участие данного гормона в регуляции сна. Способность мелатонина индуцировать наступление сна может быть опосредована блокадой циркадного механизма, поддерживающего уровень бодрствования. Подобное действие мелатонина реализуется через MT1-рецепторы СХЯ.

Прием мелатонина в дозе 3–6 мг способствует наступлению сна. Особенно выраженный снотворный эффект достигался у лиц с низким содержанием эндогенного гормона в крови. Однако влияния на общую продолжительность сна не отмечено, таким образом, мелатонин выступает не столько в роли снотворного средства, сколько в качестве препарата, влияющего на временные характеристики сна. С другой стороны, комбинация мелатонина в дозе 3 мг с агонистами бензодиазепиновых рецепторов или бензодиазепинами для коррекции инсомнии сопровождалась повышением качества сна, его продолжительности, уменьшением времени засыпания, количества ночных пробуждений [29].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали связь между повышением уровня смертности и продолжительностью сна. Подобная связь оказалась сильнее выраженной в группах лиц с увеличенной и уменьшенной продолжительностью сна в сравнении с нормой [31].

### МЕЛАТОНИН КАК СИНХРОНИЗАТОР БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

Доказательством эффективности влияния экзогенного мелатонина на суточные ритмы является способность препарата вызывать смену фаз эндогенных циркадианных ритмов и развитие сонливости. Многие исследования подтвердили, что назначение мелатонина изменяет показатели человеческих ритмов, в том числе сна, температуру тела, содержание эндогенного мелатонина, кортизола. Показано, что прием 6 мг мелатонина ускоряет «внутренние часы» на 1,5 часа.

Клинический эффект мелатонина зависит от времени его назначения. При его приеме перед сном и в первой половине ночи реализуется эффект ускорения смены фаз циркадианных ритмов, при этом во второй половине ночи и в первой половине следующего дня скорость наступления очередной фазы цикла снижается. Подобный эффект достигается в диапазоне доз 0,5–10 мг. Эффект носит дозозависимый характер. Влияние мелатонина на скорость смены фаз циркадианных ритмов обусловлено его действием на MT2-рецепторы СХЯ. Нормализация циркадианных ритмов при приеме мелатонина может иметь важное значение у лиц, работающих в ночную смену. Недостаток сна и усталость, отмечающиеся у лиц с ночным графиком работы, являются факторами риска производственных травм и катастроф.

Синхронизация синтеза эндогенного мелатонина с графиком работы людей, работающих в ночную смену, может сопровождаться улучшением дневного сна и бодрствования ночью. Было обнаружено, что у тех медсестер, у которых произошел перенос ночного пика синтеза мелатонина на другое время, отмечалась лучшая адаптация к условиям ночного графика работы. Мелатонин оказался эффективным в коррекции сонливости и нарушении бодрствования при синдроме смены часовых поясов [30].

#### Литература

1. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1657–1664.
2. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // РМЖ. – 2010. – № 6. – С. 336–342.

3. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения // Неврологический журнал. – 2004. Т. 9, № 4. – С. 4–13.
4. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 9.
5. Reiter R.J. & Tan D.X. Melatonin: an antioxidant in edible plants // Annals of the New York Academy Sciences. – 2002. – № 957. – P. 341–344.
6. Claustrat B., Brun J. & Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin // Sleep Med Rev – 2005. – № 9. – P. 11–24.
7. Liu C., Fukuhara C., Wessel J.H. III, Iuvone P.M. Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection // Cell and Tissue Research. – 2004. – № 315. – P. 197–201.
8. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer // Science. – 1974. – № 184. – P. 1341–1348.
9. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // Digestive diseases and Sciences. – 2002. – № 47. – P. 2336–2348.
10. Berson D.M., Dunn F.A. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock // Science. – 2002. – № 295. – P. 1070–1073.
11. Klein D.C. The 2004 Aschoff / Pittendrigh lecture: Theory of the origin of the pineal gland – a tale of conflict and resolution // J Biol Rhythms. – 2004. – № 19. – P. 264–279.
12. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R. Melatonin // Int J Biochem Cell Biol. – 2006. – № 38. – P. 313–316.
13. Tricoire H., Moller M., Chemineau P. Origin of cerebrospinal fluid melatonin and possible function in the integration of photoperiod // Reprod Suppl. – 2003. – № 61. – P. 311–321.
14. Macchi M.M. & Bruce J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin // Front Neuroendocrinol. – 2004. – № 25. – P. 177–195.
15. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management // CNS Drugs. – 2001. – № 15. – P. 311–328.
16. Pappolla M.A., Chyan Y., Poeggeler B. An assessment of the antioxidant and the anti-amyloidogenic properties of melatonin: Implications for Alzheimer's disease // J Neural Transm. – 2000. – № 107. – P. 203–231.
17. Mahlberg R., Kunz D., Sutej I. Melatonin treatment of day-night rhythm disturbances and sundowning in Alzheimer disease: an open-label pilot study using actigraphy // J Clin Psychopharmacol. – 2004. – № 24. – P. 456–459.
18. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R. Role of melatonin in neurodegenerative diseases // Neurotox Res. – 2005. – № 7. – P. 293–318.
19. Viswanath V., Wu Y., Boonplueang R., Chen S., Stevenson F.F. Caspase-9 activation results in downstream caspase-8 activation and bid cleavage in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease // Neuroscience. – 2001. – № 21. – P. 9519–9528.
20. Wang X., Figueroa B.E., Stavrovskaya I.G. Methazolamide and melatonin inhibit mitochondrial cytochrome c release and are neuroprotective in experimental models of ischemic injury // Stroke. – 2009. – № 40. – P. 1877–1885.

# КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



## МЕЛАКСЕН 24

### ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

### И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



21. Rijk M.C., Launer L.J., Berger K., Breteler M.M., Dartigues J.F. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurology.* – 2000. – № 40. – P. 251–258.
22. Jou M.J., Peng T.I., Reiter R.J., Jou S.B. Visualization of the antioxidative effects of melatonin at the mitochondrial level during oxidative stress-induced apoptosis of rat brain astrocytes // *Pineal Res.* – 2004. – № 37. – P. 55–70.
23. Blask D.E., Dauchy R.T. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal // *Endocrine.* – 2005. – № 27. – P. 179–188.
24. Kanishi Y., Kobayashi Y., Noda S., Ishizuka B. Differential growth inhibitory effect of melatonin on two endometrial cancer cell lines // *Pineal Res.* – 2000. – № 28. – P. 227–233.
25. Anisimov V.N., Popovich I.G., Shtylik A.V. Melatonin and colon carcinogenesis. III. Effect of melatonin on proliferative activity and apoptosis in colon mucosa and colon tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // *Exp Toxicol Pathol.* – 2000. – № 52. – P. 71–76.
26. Blask D.E., Brainard G.C., Dauchy R.T. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats // *Cancer Res.* – 2005. – № 65. – P. 11174–11184.
27. Maestroni G.J. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Invest // Drugs.* – 2001. – № 10. – P. 467–476.
28. Maestroni G.J.M., Cardinali D.P. Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis? // *Neuroimmunol.* – 2004. – № 158. – P. 106–111.
29. Siegrist C., Benedetti C., Orlando A., Beltran J.M. Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients // *Pineal Res.* – 2001. – № 30. – P. 34–42.
30. Olde Rikkert M.G. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review // *Gerontol Geriatr.* – 2001. – № 34. – P. 491–497.
31. Kripke D.F., Garfinkel L. Mortality associated with sleep duration and insomnia // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – № 59. – P. 131–136.
32. Nishiyama K., Yasue H., Moriyama Y. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men // *American Heart Journal.* – 2001. – № 141. – E9.
33. Girotti L., Lago M., Ivanovsky O. Low urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure // *Endocrine.* – 2003. – № 22. – P. 245–248.
34. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. Influences of melatonin administration on the circulation of women // *American Journal of Physiology.* – 1998. – № 274. – P. 335–338.
35. Storr M., Koppitz P., Sibaev A., Saur D., Kurjak M. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro // *J Pineal Res.* – 2002. – № 33. – P. 101–108.
36. Gerdin M.J., Masana M.I., Rivera-Bermudez M.A. Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin // *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* – № 18. – P. 1646–1656.

### Use of melatonin in sleep disorders

**V.K. Datiev, E.A. Lyashenko, O.S. Levin**  
*Department of Neurology RMAPO*

Insomnia (sleeplessness) – the most common variant of sleep disorders, especially for the correction of which is often used benzodiazepines or agonists benzodia-zepinovyh receptors. The application of these hypnotics, especially in the elderly, cha-hundred accompanied by development of dependence, cognitive impairment, postural stability and non-downs. Alternative to the sleeping pills can serve Melatiahning, a physiological regulator of sleep and circadian rhythm. The use of melatonin with insomnia, especially in old age, when his natural secretion decreases, resulting in the acceleration of falling asleep and improve the quality of sleep, lack of sleepiness the next day, better quality of life. The clinical effect may develop over several days. The preparation of melatonin (melaxen) is not addictive and rebound effect, does not interact with antihypertensive, antidiabetic, hypolipidemic and anti-inflammatory agents.

**Keywords:** insomnia, melatonin, hypnotics.