

Перспективы применения мелатонина в клинической практике

В.К. Датиева, Е.Е. Васенина, О.С. Левин,

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Рассмотрен биосинтез и регуляция мелатонина, механизмы передачи сигнала рецепторами мелатонина, нейропротективная активность мелатонина при нейродегенеративных заболеваниях, а также возможности применения снотворных препаратов на основе мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, нейродегенеративные заболевания, циркадные ритмы, инсомния, депрессия.

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 приходится на ночное время ≈ 200 пг/мл, а минимум на дневное ≈ 10 пг/мл. 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 гидроксииндол 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 экстрапищевых 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 [22]. Постганглионарные симпатические волокна из верхнего шейного узла оканчиваются на пинеалоцитах и регулируют синтез мелатонина посредством норадреналина (НА). Высвобождение НА из нервных окончаний усиливается ночью. НА, связываясь с α -адренорецепторами, активирует аденилатциклазу через G_s -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 [26].

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 2-ю минуту, а второй на 20-ю [6]. Концентрация мелатонина в области третьего 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-мелатонин-

сульфат; 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-метокситриптамиин. 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 цикле сон – бодрствование, колебании артериального давления, регуляции циркадных ритмов, иммунологических реакциях, функции сетчатки, нейтрализации свободных радикалов, контролирует рост новообразований, регулирует секрецию бикарбонатов в ГИТ [3, 15].

РЕЦЕПТОРЫ МЕЛАТОНИНА И МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

Часть эффектов мелатонина реализуется через мембранные рецепторы MT1 и MT2, относящиеся к суперсемейству рецепторов, сцепленных с G-белком. Указанные рецепторы ответственны за хронобиологическое действие супрахиазмального ядра – центрального пейсмекера. 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- β_1 , ROR- β_2 и RZR- α . Первые два подтипа участвуют в модуляции иммунологических процессов, последний представлен в центральной нервной системе, в том числе в эпифизе. Установлено отрицательное влияние мелатонина на проницаемость митохондриальных мембран. Это свидетельствует о возможном существовании дополнительного локуса связывания гормона. Однако до сих пор выделить его не удалось.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу хронических прогрессирующих заболеваний, характеризующихся селективной и, как правило, симметричной утратой двигательных, сенсорных нейронов, нарушением когнитивных функций. К подобным заболеваниям относятся болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона (БГ), боковой амиотрофический склероз. Этиология данных заболеваний окончательно не выяснена. Однако установлены три основных взаимосвязанных процесса, определяющих патофизиологические механизмы наступления нейрональной гибели: эксайтотоксичность глутамата, свободнорадикальное повреждение нервов, митохондриальная дисфункция. В условиях окислительного стресса головной мозг оказывается одним из наиболее уязвимых органов, поскольку в нем содержится значительное количество фосфолипидов и белков, особенно чувствительных к процессам перекисного окисления, и относительно слабо развитых систем антиоксидантной защиты.

При БА окислительный стресс, реализующийся через систему в-амилоида и других патологических форм различных пептидов, в условиях сниженного нейротрофического обеспечения способствует прогрессированию заболевания [16]. Мелатонин уменьшает содержание веществ с активностью тиобарбитуровой кислоты, повышает уровень глутатиона, супероксиддисмутазы, препятствует избыточной экспрессии генов Вах, каспаз-3. В целом это приводит к ограничению окислительного стресса и нейронального апоптоза.

Окислительный стресс служит одной из главных причин гибели клеток черной субстанции при БП [4, 21]. На примере экспериментальных моделей БП было обнаружено протективное влияние мелатонина на нервные клетки. По данным недавно завершившегося исследования, гормон значительно уменьшал выраженность митохондриального повреждения в клетках черной субстанции, вызванного МФТП. Данный эффект реализовался благодаря уменьшению содержания продуктов перекисного окисления, стабилизации мембран митохондрий, угнетению клеточной гибели [17–19, 21]. Клинические исследования показывают, что назначение мелатонина пациентам с БП восстанавливает нарушенный циркадный ритм, улучшает ночной сон и, возможно, замедляет быстроту прогрессирования симптоматики заболевания [17].

МЕЛАТОНИН КАК СНОТВОРНЫЙ ПРЕПАРАТ

Тесная связь между ночным повышением эндогенного мелатонина и периодом сна у человека предполагает участие данного гормона в регуляции сна. Существование связи между увеличением

ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СУТОЧНОГО РИТМА СОН ◀▶ БОДРСТВОВАНИЕ



МЕЛАКСЕН®
мелатонин

Одна таблетка в день обеспечит:

- ▶ **ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН**
- ▶ **ВЫСОКУЮ ДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ**

синтеза эндогенного мелатонина в ночное время и «открытием ворот сна» подтолкнуло многих ученых высказать предположение о способности мелатонина индуцировать наступление сна посредством блокады 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 сопровождалось повышением качества сна, его продолжительности, уменьшением времени засыпания, количества ночных пробуждений [23].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали связь между повышением уровня смертности и продолжительностью сна. Подобная связь оказалась сильнее выраженной в группах с увеличенной и уменьшенной продолжительностью сна в сравнении с нормой [25].

МЕЛАТОНИН КАК СИНХРОНИЗАТОР БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

Доказательством эффективности влияния экзогенного мелатонина на суточные ритмы является способность препарата вызывать смену фаз эндогенных циркадных 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 циркадных ритмов, при этом во второй половине ночи и в первой половине следующего дня скорость наступления очередной фазы цикла снижается. Подобный эффект достигается в диапазоне 0,5–10 мг. Эффект носит дозозависимый характер. Влияние мелатонина на скорость смены фаз циркадных ритмов обусловлено его действием на MT2-рецепторы СХЯ. Нормализация циркадных 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 дневно-

го 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 на синдром смены часовых поясов.

Циркадные ритмы нарушаются с возрастом. Это приводит к снижению амплитуды ритмов сна и бодрствования в 12-часовом дневном и 12-часовом темновом цикле. Назначение мелатонина в дозе от 0,5 до 6,0 мг оказалось эффективным в улучшении субъективных и объективных показателей сна [24]. Подобное действие мелатонина, возможно, связано с его способностью ускорять наступление очередной фазы циркадного ритма либо с его гипногенными свойствами. Для практического применения с целью нормализации сна и циркадных ритмов в настоящее время может использоваться препарат мелатонина Мелаксен, выпускаемый компанией «Юнифарм» в форме таблеток по 3 мг.

МЕЛАТОНИН И ДЕПРЕССИЯ

В ряде исследований было обнаружено, что у пациентов с депрессией отмечается изменение содержания мелатонина [17]. При этом в некоторой части случаев был зарегистрирован низкий уровень этого гормона. В другой же – наоборот, повышенный. Смещение фазы секреции мелатонина – одна из основных черт большого депрессивного расстройства, тогда как низкий уровень гормона характерен для обычной депрессии. Снижение амплитуды секреции мелатонина было обнаружено у пациентов с биполярным расстройством в фазе выздоровления. Лечение пациентов с большим депрессивным расстройством антидепрессантами сопровождается увеличением содержания мелатонина в плазме. Таким образом, мелатонин (Мелаксен) может использоваться как дополнительный препарат в лечении депрессии и тревожно-депрессивных расстройств.

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. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Olde Rikkert M.G. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review // *Gerontol Geriatr*. 2001. № 34. P. 491–497.
25. Kripke D.F., Garfinkel L. Mortality associated with sleep duration and insomnia // *Arch Gen Psychiatry*. 2002. № 59. P. 131–136.
26. 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.

Prospects of application of melatonin in clinical practice

V.K. Datieva, E.E. Vasenina, O.S. Levin

Considered biosynthesis and regulation of melatonin, mechanisms of transmission of the signal receptor melatonin, neuroprotective activity of melatonin in neurodegenerative diseases, and the possibility of sleeping pills on the basis of melatonin.

Key words: melatonin, neurodegenerative diseases, circadian rhythms, insomnia, depression.