

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

**С. Леваков,
Е. Боровкова**
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: katyanikitina@mail.ru

Мелатонин обладает широким спектром активности, но основная его функция – нормализация сна. Приводятся данные клинических исследований, позволяющие расширить показания к применению препаратов мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, клинические эффекты мелатонина.

Мелатонин – белковый гормон, который вырабатывается в эпифизе и секретируется в кровь и спинномозговую жидкость. Структура мелатонина – 5-метокси-N-ацетилтриптамин – была открыта в 1958 г. [26].

Эпифиз закладывается в эмбриональном периоде как структурная часть головного мозга, но внеутробно происходит редукция большей части его связей с центральной нервной системой, а вместо этого устанавливаются связи с периферическими симпатическими нервными окончаниями [1].

СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ МЕЛАТОНИНА

Мелатонин образуется в организме млекопитающих преимущественно в эпифизе из незаменимой аминокислоты триптофана [2]. Незначительное его количество секретируется периферическими апудоцитами желудочно-кишечного тракта, печени, почек, надпочечников, поджелудочной и щитовидной желез, яичников и эндометрия [27]. То, что мелатонин содержится в таком значительном числе органов, отражает его роль в межклеточной нейроэндокринной регуляции и координации различных биологических процессов.

Эпифиз находится вне гематоэнцефалического барьера. Триптофан поступает в него по градиенту концентрации, не подвержен конкуренции со стороны других циркулирующих нейтральных аминокислот и не зависит от рациона питания.

В светлое время суток серотонин в эпифизе недоступен для моноаминоксидазы и мелатонинообразующих ферментов. С наступлением темноты увеличение продукции норадреналина приводит к высвобождению серотонина и его включению во внутриклеточный метаболизм. Помимо этого, норадреналин активирует ферменты серотонин-N-ацетилтрансферазу и гидроксиндол-O-метилтрансферазу, которые преобразуют серотонин в мелатонин [22, 27].

В 1975 г. был доказан циркадный ритм синтеза мелатонина с преобладанием его продукции в ночные часы (максимальный пик – между 11 ч ночи и 3 ч утра) [28]. Этот цикл не сохраняется при длительном пребывании человека в темноте или в искусственно освещенном помещении [25].

Образовавшийся мелатонин диффундирует из эпифиза в кровь и спинномозговую жидкость [35]; в плазме его

концентрация возрастает с 2–10 пг/мл в дневное время до 100–200 пг/мл ночью [28]. Мелатонин – жирорастворимый гормон; он свободно диффундирует через клеточные мембраны, в том числе – через гематоэнцефалический барьер и транспортируется в связанном с альбумином состоянии.

Мелатонин инактивируется в печени, где вначале окисляется до 6-O-O-мелатонина с помощью P450-зависимых микросомальных оксидаз и затем в виде связанного сульфата или глюкуронида экскретируется с мочой и калом [23]. Около 2–3% циркулирующего в организме мелатонина выводится в неизменном виде с мочой и слюной. Уровень мелатонина в слюне составляет 25–30% от плазменного уровня свободного гормона.

Выделены 3 группы рецепторов мелатонина: MT1 – сосредоточены в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, гипофизе и сосудах сердца; MT2 – в сетчатке и гиппокампе; MT3 – в почках, мозге и периферических органах [38]. Кроме того, благодаря жирорастворимости мелатонин проникает в клетки организма и имеет ядерные рецепторы [17, 18].

Секреция мелатонина в организме человека существенно варьирует в зависимости от возраста. Его продукция начинается с 3–4 мес жизни, затем быстро увеличивается, достигая пика в возрасте от 1 года до 3 лет, и далее несколько снижается до плато, которое сохраняется до старости [24].

Ночная секреция мелатонина значительно уменьшается в 70 лет, что может отражать прогрессивные возрастные процессы обывествления эпифиза и утраты секреторной ткани [36].

Продукция мелатонина снижается под действием препаратов, препятствующих передаче нейромедиаторных сигналов в эпифиз (пропранолол, 8-метоксипсорален, кофеин, этанол) [13, 34]. Ночная секреция мелатонина подавляется также под воздействием искусственного освещения [4, 25].

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА

В ряде публикаций доказано участие мелатонина в регуляции развития половых органов, стимуляции обмена глюкозы, увеличении концентрации аденозинтрифосфата и креатинфосфата, метаболизме свободных радикалов, иммунном ответе, пролиферации и дифференцировке клеток [2].

Мелатонин обладает широким спектром активности, но основная его функция – инициация и поддержание сна [14, 19]. Он оказывает непосредственное влияние на параметры сна, уменьшая его латентную фазу, повышая его эффективность и продолжительность [8].

Введение высоких доз мелатонина приводит к развитию дневной сонливости, нарушению умственной и физической работоспособности [5], гипотермии и гиперпролактинемии [37]. Постоянное пребывание в освещенном помещении способствует снижению массы эпифиза, уменьшению продукции мелатонина и увеличению объема яичников [15].

Доказана активность мелатонина в качестве антиоксиданта, адаптогена, антидепрессанта, вещества, замедляющего процессы старения и подавляющего рост опухолей.

В настоящее время широко обсуждается участие мелатонина в регуляции менструального цикла и фолликулогенезе яичников. В ряде исследований показано, что у крыс искусственное увеличение продолжительности светового времени дня вызывает увеличение продолжительности эстрального цикла и в некоторых случаях – его нарушение. Воздействие света ночью укорачивает продолжительность менструального цикла у женщин с продолжительностью

цикла >33 дней. Изменение же продолжительности менструального цикла сопровождается развитием дисменореи и иной гинекологической патологии [15].

Хирургическое удаление эпифиза у крыс приводит к ускоренному росту ткани яичников, в то время как введение экстрактов эпифиза подавляет их функцию [21].

Установлено, что мелатонин является мощным антиоксидантом [33] и его применение снижает риск развития атеросклероза, рака и болезни Альцгеймера [31, 32]. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована антиоксидантная активность мелатонина, но в дозах, которые 1000-кратно превышают физиологические [6, 7, 12].

Некоторые исследователи предполагают, что мелатонин является геропротектором [3]. Концентрация мелатонина в плазме крови с возрастом снижается: у пациентов с деменцией уровень мелатонина ниже, чем при нормальном старении.

Мелатонин регулирует артериальное давление в ночные часы, способствуя его снижению даже у пациентов с уже диагностированной артериальной гипертензией [11, 16, 20].

В многочисленных исследованиях доказано непосредственное участие мелатонина в регуляции деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Однако нуждаются в подтверждении сведения об изменении секреции мелатонина в зависимости от фаз менструального цикла, о повышении амплитуды и продолжительности секреции мелатонина при гипоталамической аменорее, связи недостаточной продукции мелатонина с развитием поликистоза яичников и рака эндометрия [29].

Широко изучается возможность применения экзогенного мелатонина у пациенток с предменструальным и климактерическим синдромами в связи с доказанными изменениями продукции у них нейротрансмиттеров.

В настоящее время проводятся исследования, доказывающие способность мелатонина препятствовать росту опухоли, блокируя стимулирующие эффекты других гормонов и факторов роста. Опубликованы сообщения, касающиеся ингибирующего действия мелатонина на рост клеток, зависящих от половых стероидных гормонов, а также на развитие экспериментальных злокачественных опухолей в условиях *in vivo* и *in vitro* [9, 10, 30].

В клинике препараты мелатонина используют не только для нормализации сна. Благодаря данным клинических исследований расширяются показания к их назначению и при предменструальном дисфорическом расстройстве, и при климактерическом синдроме. Рассматривается возможность назначения препаратов мелатонина при эндометриозе.

Таким образом, обладая высокой степенью переносимости, мелатонин является достаточно эффективным и безопасным средством, которое может быть рекомендовано больным любого возраста и с любой сопутствующей патологией без каких-либо видимых негативных последствий.

Литература

1. Ariens-Kappers J. Innervation of the Epiphysis cerebri in the albino rat // *Anat. Rec.* – 1960; 136: 220.
2. Axelrod J., Shein H., Wurtman R. Stimulation of C14-melatonin synthesis from C14-tryptophan by noradrenaline in rat pineal in organ culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1969; 62: 544.
3. Anisimov V., Alimova I., Baturin D. et al. Dose-dependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // *Exp. Gerontol.* – 2003; 38: 449.

4. Aoki H., Yamada N., Ozeki Y. et al. Minimum light intensity required to suppress nocturnal melatonin concentration in human saliva // *Neurosci. Lett.* – 1998; 252: 91.
5. Atkinson G., Jones H., Edwards B. et al. Effects of daytime ingestion of melatonin on short-term athletic performance // *Ergonomics.* – 2005; 48: 1512.
6. Bonn, D. Melatonin's multifarious marvels: Miracle or myth? // *Lancet.* – 1996; 347: 184.
7. Brzezinski A. Melatonin in humans // *N. Engl. J. Med.* – 1997; 336: 186.
8. Brzezinski A., Vangel M., Wurtman R. et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis // *Sleep Med. Rev.* – 2005; 9: 41.
9. Buscemi N., Vandermeer B., Pandya R. et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Summary, evidence report/technology assessment: Number 108. AHRQ Publication Number 05-E002-1, November 2004. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/melatsum.htm> (Accessed on September 23, 2011).
10. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* – 2005; 20: 1151.
11. Cagnacci A., Cannolella M., Renzi A. et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women // *Am. J. Hypertens.* – 2005; 18: 1614.
12. Duell P., Wheaton D., Shultz A. et al. Inhibition of LDL oxidation by melatonin requires supraphysiologic concentrations // *Clin. Chem.* – 1998; 44: 1931–36.
13. Ekman A., Leppaluoto J., Huttunen P. et al. Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993; 77: 780.
14. Erman M., Seiden D., Zammit G. et al. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia // *Sleep Med.* – 2006; 7: 17.
15. Fiske V., Bryant K., Putnam J. Effect of light on the weight of pineal in the rat // *J. Endocrinol.* – 1960; 66: 489.
16. Grossman E., Laudon M., Yalcin R. et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension // *Am. J. Med.* – 2006; 119: 898.
17. Gerdin M., Masana M., Rivera-Bermúdez M. et al. 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 // *FASEB J.* – 2004; 18: 1646.
18. Gerdin M., Masana M., Dubocovich ML. Melatonin-mediated regulation of human MT(1) melatonin receptors expressed in mammalian cells // *Biochem. Pharmacol.* – 2004; 67: 2023–30.
19. Hardeland R. Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2009; 10: 691.
20. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients // *Blood Press.* – 2003; 12: 19.
21. Kitay J., Altschule M. Effects of pineal extract administration on ovary weight in rats // *Endocrinol.* – 1954; 55: 782.
22. Klein D. The pineal gland: A model of neuroendocrine regulation. In: *The Hypothalamus*, Reichlin S., Baldessarini R., Martin J. (Eds) / New York: Raven Press, 1978; p. 303.
23. Kopin I., Pare C., Axelrod J., et al. 6-Hydroxylation, the major metabolic pathway for melatonin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1960; 40: 377.
24. Kennaway D., Stamp G., Goble F. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992; 75: 367.
25. Lewy A., Wehr T., Goodwin F. et al. Lights up presses melatonin secretion in humans // *Science.* – 1980; 210: 1267.
26. Lerner A., Case J., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958; 80: 2587.
27. Lynch H. Diurnal oscillations in pineal melatonin content // *Life Sci.* – 1971; 10: 791.
28. Lynch H., Wurtman R., Moskowitz M. et al. Daily rhythm in human urinary melatonin // *Science.* – 1975; 187: 169.
29. Lynch H., Jimerson D., Ozaki Y. et al. Entrainment of rhythmic melatonin secretion in man to a 12-hour phase shift in the light/dark cycle // *Life Sci.* – 1978; 23: 1557.
30. Moore R., Klein D. Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity // *Brain Res.* – 1974; 71: 17.

31. Pappolla M., Bozner P., Soto C. et al. Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin // J. Biol. Chem. – 1998; 273: 7185.
32. Pappolla M., Chyan Y., Poeggeler B. et al. An assessment of the antioxidant and the antiamyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease // J. Neural. Transm. – 2000; 107: 203.
33. Rodriguez C., Mayo J., Sainz R. et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin // J. Pineal. Res. – 2004; 36: 1.
34. Röjdmarm S., Wikner J., Adner N. et al. Inhibition of melatonin secretion by ethanol in man // Metabolism. – 1993; 42: 1047.
35. Tricoire H., Locatelli A., Chemineau P. et al. Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess // Endocrinology. – 2002; 143: 84.
36. Waldhauser F., Lynch H., Wurtman R. Melatonin in human body fluids: Clinical significance. In: The Pineal Gland (Comprehensive Endocrinology), Reiter R. (Ed) / New York: Raven Press, 1984; p. 345.
37. Waldhauser F., Lieberman H., Lynch H. et al. A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering those of GH, LH, FSH, TSH, testosterone or cortisol // Neuroendocrinology. – 1987; 46: 125.
38. Wang L., Suthana N., Chaudhury D. et al. Melatonin inhibits hippocampal long-term potentiation // Eur. J. Neurosci. – 2005; 22: 2231.

MELATONIN: PHYSIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL EFFECTS

S. Levakov, E. Borovkova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Melatonin has a broad spectrum of activity, but its main function is to normalize sleep. The paper gives the data of clinical trials, which may expand indications for the use of melatonin preparations.

Key words: melatonin, clinical effects of melatonin.