

Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

²Сибирский государственный университет геосистем и технологий, Новосибирск

Резюме. Рассматриваются и обсуждаются имеющиеся в зарубежной и отечественной литературе данные о роли мелатонина в физиологических и патологических процессах, а также некоторые перспективы его изучения и практического клинического применения. Растет число публикаций, указывающих на многогранность влияния мелатонина на организм и его активное участие во многих физиологических процессах. Установлено, что мелатонин участвует практически во всех процессах жизнедеятельности. Он контролирует многие функции организма, проявляет универсальные терапевтические свойства, которые определяют его биологическую роль. Выявлено, что мелатонин может рассматриваться в качестве перспективного средства для лечения современной «неинфекционной эпидемии» XXI в. – метаболического синдрома и отдельных его компонентов, в частности, ожирения и жирового перерождения печени, развивающегося при этом метаболическом нарушении. Доказано существование у мелатонина противовоспалительных свойств. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что мелатонин является адаптационным гормоном, участвующим в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов. Действие мелатонина проявляется в обеспечении нормальной биоэлектрической активности мозга, циркадианных ритмов, в регуляции активности гипоталамо-гипофизарной области, иммунной системы и антистрессорной защиты организма. Нарушение продукции и рецепции мелатонина может быть одним из звеньев патогенеза большого круга заболеваний, сопровождающихся нейроиммунологическими нарушениями. Кроме того, мелатонин может использоваться в различных областях профилактической и клинической медицины, однако при его назначении необходимо учитывать эндогенные ритмы функционального состояния самого эпифиза.

Ключевые слова: мелатонин, эпифиз, функции, механизмы защитного действия, синтез, катаболизм, метаболический синдром, профилактическая и клиническая медицина, нейроиммунологические нарушения, функциональное состояние.

В последние годы у исследователей и клиницистов значительно возрос интерес к изучению гормона эпифиза мелатонина (МТ), что несколько не удивительно, так как имеются убедительные данные о том, что МТ участвует практически во всех физиологических процессах в человеческом организме, контролируя основные его функции: сон, деятельность эндокринной системы, системы кровообращения и иммунитета. Постоянно появляются новые научные данные, свидетельствующие о многогранности его влияния на живой организм животных и человека.

МТ – одно из древнейших биохимических веществ, регулирующие биологические ритмы живых организмов. Он присутствует уже у одноклеточных организмов и растений. В организме позвоночных животных главный источник МТ – эпифиз (шишковидная, или пинеальная) железа. Эпифиз, как морфологический элемент, известен уже более 2000 лет: еще древнеиндийские философы считали его органом ясновидения и органом размышлений о перевоплощении души.

В истории эндокринологии эпифиз был первым органом, описанным и изученным как эндокринная железа. Термин «эпифиз» является синонимом термина «шишковидная железа», введенного в обиход Клавдием Галеном, который предполагал, что он

является регулятором лимфатических желез. В 1664 г. Рене Декарт в своей книге «Трактат о человеке» дал схематичное изображение шишковидной железы и высказал мысль о том, что эпифиз является вместилищем души, а также местом соединения восприятия органов чувств. Первое исследование, посвященное эпифизу, принадлежит русскому исследователю В. Юрскому, написавшему в 1665 г. диссертацию «De Glandula Pinealis», в которой он подверг критике взгляды Р. Декарта. В XVII–XVIII вв. было проведено подробное морфологическое описание железы. Первые экспериментальные физиологические исследования принадлежат Циону (1900), установившему, что экстракт из эпифиза в малых дозах ускоряет, а в больших усиливает и замедляет деятельность сердца. В начале XX в. накапливаются работы, свидетельствующие о том, что эпифиз все-таки является эндокринным органом. Однако А.А. Богомолец в 1927 г. в своей книге «Кризис эндокринологии» решительно отверг значение эпифиза как железы внутренней секреции. При этом он писал: «Пинеальная железа лишена всякого физиологического значения и представляет рудимент, пестротой своего морфологического состава уже в норме являющийся тератонидным образованием». В начале и в середине XX в. большой вклад в изучение

эпифиза был внесен отечественными учеными. В 1941 г. Б.П. Кучеренко впервые опубликовал морфологическое описание ткани эпифиза в гипофункциональном состоянии, а А.М. Хелимский в 1953 г. опубликовал работу о возрастной инволюции эпифиза. Но лишь с открытием в 1958 г. МТ американским исследователем-дерматологом А. Лернером эпифизу был возвращен статус эндокринного органа.

В поисках средств для лечения пигментных дерматозов внимание А. Лернера привлекло наблюдение Мак Корда и Аллена об осветляющем действии на кожу амфибий экстракта эпифиза. Из многих тысяч свиных эпифизов А. Лернер с соавторами изолировали мощный фактор, осветляющий кожу, и назвали его мелатонином. Свое название данный гормон получил от действия на пигментные клетки (меланоциты). Он вызывал агрегацию меланина в центральной части меланоцитов, в результате чего уменьшалась интенсивность окрашивания кожи.

Открытие МТ как первого гормона, специфичного для эпифиза, вызвало серию биохимических исследований, направленных на выяснение механизма образования данного вещества в организме. МТ является основным гормоном, продуцируемым пинеалоцитами в эпифизе, представляющем собой структуру эпипиталамуса и расположенном по срединной плоскости глубоко между полушариями. Будучи железой нейроглиального происхождения, эпифиз связан с многослойным участком эпэндимы задней стенки третьего желудочка, называемым субкомиссуральным органом. Эта эндокринная железа состоит из клеток двух видов: пинеалоцитов (которые доминируют и продуцируют индоламины, главным образом мелатонин и пептиды – такие как аргининвазотонин) и нейроглиальных клеток. В эпифизе информация от нейронов, модифицированная условиями освещения, превращается в химические сигналы. Получая информацию о состоянии внешнего фотопериодизма, эпифиз трансформирует ее в эндокринный ответ, вырабатывая мелатонин. У человека световой цикл воспринимается сетчаткой глаза. Оттуда нервный сигнал по ретиногипоталамическому тракту поступает в супрахиазматические ядра гипоталамуса, а далее в верхний шейный ганглий. Из верхнего шейного ганглия информация об освещенности поступает в эпифиз: она опосредуется норадреналином, который выделяется нервными окончаниями непосредственно в паренхиму (пинеалоциты) эпифиза, что в конечном итоге приводит к запуску реакций, направленных на синтез мелатонина [20].

В настоящее время биосинтез МТ изучен достаточно подробно. По своей химической структуре он является биогенным амином, относящимся к классу индолов – 5-метокси-N-ацетилтриптамин. МТ синтезируется из аминокислоты L-триптофана с помощью ферментов триптофан гидроксилазы (TPH, EC 1.14.16.4), декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC, EC 4.1.1.28), арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (серотонин N-ацетилтрансферазы) (AANAT, EC 2.3.1.37), гидроксиндол-O-метилтрансферазы (HIOMT, EC 2.1.1.4). Донором метильной группы вы-

ступает S-аденозилметионин, следовательно, функциональное состояние метильного цикла является важным фактором, влияющим на синтез МТ.

Долгое время считалось, что ключевым ферментом синтеза МТ в эпифизе является фермент AANAT. Это очень лабильный фермент, время полужизни которого составляет около 3 мин. Активность AANAT в эпифизе стимулируется в ночное время β - и α -адренорецепторами. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{+2} активирует фермент фосфокиназу C, стабилизирующую фермент AANAT путем специфического фосфорилирования молекулы белка. Было показано, что потенцирование активности AANAT приводит к увеличению, в основном, длительности наработки МТ. Ключевую роль в амплитуде уровня синтеза МТ играет HIOMT, активность которого зависит от долговременной (сезонной) стимуляции β -адренорецепторов [36].

Активность HIOMT в осенний период увеличивается приблизительно на 80% по сравнению с весной. Таким образом, AANAT участвует в кратковременных (циркадных) изменениях, тогда как активность HIOMT определяет уровень сезонных колебаний синтеза МТ. Физиологически это может быть оправдано тем, что AANAT, как и все метилтрансферазы, в большей степени зависит от факторов питания, температурная же регуляция связана с экспрессией HIOMT. У человека ген HIOMT расположен в псевдоаутосомальной области X хромосомы. Его экспрессия в эпифизе достаточно высока в дневное время, но двукратно возрастает ночью. В эксперименте на культуре пинеалоцитов крысы показано, что его регуляцию осуществляет нейропептид Y (NPY), который в течение нескольких часов способен стимулировать активность HIOMT. В этом процессе принимают участие также ионы кальция и фосфокиназа C (PKC).

Воздействие светом в ночное время очень быстро (примерно в течение 20 мин) снижает уровень HIOMT матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Регуляция активности HIOMT достаточно сложный процесс. Установлено, что в эпифизе крысы колебания изменений уровня HIOMT мРНК происходят в довольно широком диапазоне. Несколько дней содержания животных при непрерывном освещении приводит к значительному (в 2 и более раз) подавлению активности фермента. HIOMT мРНК обнаружена и в тромбоцитах человека. Возможно, эти данные служат объяснением того, что хирургическое удаление эпифиза не сказывается на уровне МТ, определяемом в слизистой кишечника, а введение триптофана при этом увеличивает концентрацию МТ в крови [30].

В качестве модулятора синтеза МТ пинеалоциты крысы используют L-глутамат (L-Glu). При связывании L-Glu с метаболитными глутаматными рецепторами класса II ингибируется NE-зависимое превращение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и как результат – снижается активность AANAT (до 70%) и выброс МТ. Кроме того, L-Glu также ингибирует HIOMT, хотя этот процесс обратим и дозозависим: максимальное ингибирование наблюдается при концентрации глутаминовой кислоты свыше 0,4 мМ. При введении МТ пинеалоциты начинают секретировать L-Glu путем

экзоцитоза, который по принципу обратной связи ингибирует NE-зависимый синтез МТ. Этот эффект чрезвычайно важен в патогенезе заболеваний, при которых установлено повышение уровня гомоцистеина (ГЦ). Известно, что ГЦ и его производные (гомоцистеиновая кислота) являются агонистами метаболотропных глутаматных рецепторов и при гипергомоцистеинемиях может происходить подавление выработки МТ. Журнал «Clinica Chimica Acta» анонсировал публикацию статьи Chen M. с соавторами «Detection of melatonin and homocysteine simultaneously in ulcerative colitis», в которой приведены данные о статистически достоверной обратной корреляции уровня Hcy и мелатонина в плазме крови больных язвенным колитом.

Пинеалоциты секретируют и L-аспартат (L-Asp), который также ингибирует NE-зависимую продукцию МТ и активность AANAT. Ингибирование это обратимое и дозозависимое; концентрации, требующиеся для 50% ингибирования, составляют 150 и 175 мкМ соответственно. МТ – липофильная молекула, она не задерживается в эпифизе и свободно выходит в спинномозговую жидкость и кровь. Время ее полужизни в кровотоке составляет около 20 мин. МТ быстро катаболизируется в печени до 6-гидрокси-мелатонина (с участием цитохрома P-450), сульфатируется в 6-сульфатоксимелатонин (6-OHMeS) (у мышей – в 6-глюкуронилмелатонин) и экскретируется в мочу. Кроме гидроксилирования МТ, существуют другие пути распада этого индоламина. Одним из них является окислительное расщепление пиррольного кольца под действием свободных радикалов с образованием N-ацетил-N-формил-5-метоксикинурамина (AFMK). Возможно образование AFMK циклического 3-гидроксимелатонина (с3-hMEL). AFMK является центральным метаболитом окисления МТ в различных органах за исключением печени.

В центральной нервной системе (ЦНС) AFMK превращается в N-ацетил-5-метоксикинурамин (AMK) при участии ариламиномформамидазы и гемопероксидазы. Кинураминовый путь катаболизма МТ является основным в ЦНС. AMK обладает не только антиоксидантным, но и выраженным бактерицидным действием внутри нейтрофилов, например, по отношению к *Staphylococcus aureus*. AMK обладает способностью легко и специфически поглощать оксид азота и пероксинитрит (OONO^-). Еще одним метаболитом МТ является циклический 2-гидроксимелатонин (с2-hMEL), который деметилируется в N-ацетилсеротонин, особенно при введении больших доз МТ.

Непосредственно эпифизом продуцируется около 80% циркулирующего в крови МТ, который не накапливается в этом органе, а сразу путем пассивной диффузии поступает из пинеалоцитов в кровоток. Высокая плотность связывающих МТ участков была выявлена на молекуле гемоглобина, что может свидетельствовать о роли гемоглобина как переносчика МТ в кровотоке к органам-мишеням [26]. Транспортной формой для мелатонина является сывороточный альбумин. МТ имеет короткий период полураспада (около 30 мин) и быстро устраняется из кровотока. Он посту-

пает в печень, где происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроновой кислотой с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-COM, aMT6s), главного метаболита, который выводится с мочой. Определение уровня МТ в плазме крови требует получения образцов крови через короткие промежутки времени. Этого можно избежать, определяя уровень 6-COM в моче. Около 90% МТ секретируется с мочой в форме aMT6s, и уровень aMT6s хорошо коррелирует с уровнем МТ крови в период сбора проб мочи.

Известно, что ритм продукции МТ эпифизом носит циркадианный характер. Синтез и выделение МТ стимулируется темнотой и ингибируется светом [4]. В течение световых часов фоторецепторные клетки сетчатки глаза гиперполяризованы, нервный сигнал не поступает в супрахиазматические ядра, что соответственно тормозит выделение норадреналина [20]. В это время система ретиногипоталамус-эпифиз находится в покое, МТ секретируется мало. С наступлением темноты гиперполяризация фоторецепторов исчезает, нервный сигнал освобождает норадреналин, активируя, таким образом, систему ретиногипоталамус-эпифиз; количество α_1 - и β_1 -адренорецепторов в эпифизе увеличивается. Увеличивается активность ферментов, которые регулируют синтез МТ, инициируя его выделение. Кроме суточного, существует и сезонный ритм МТ. Поздней осенью и зимой в связи с уменьшением освещенности уровень гормона в организме повышается. Весной и летом, наоборот, концентрация МТ в организме снижается [10]. Однако при этом сохраняется суточная ритмика образования мелатонина. Эти изменения обусловлены флюктуацией ферментативной активности ключевых ферментов синтеза МТ – N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-метилтрансферазы, что превращает эпифиз в своеобразные биологические «часы», имеющие прямое отношение к регуляции циркадных и циркадианных ритмов в организме. Эпифиз, способный трансформировать поступившую информацию об изменении освещенности в нейроэндокринный ответ, наряду со световоспринимающим аппаратом, супрахиазматическими ядрами гипоталамуса NSC (основным пейсмейкером организма), нервной эффекторной цепью, передающей информацию на периферию к органам и тканям, нейросекреторными ядрами гипоталамуса и туберальной частью гипофиза как гуморальными эффекторными элементами, внутренними нейрональными и гуморальными связями, соединяющими элементы между собой, входит в состав циркадианной фотопериодической системы. Выявлено, что фотопериодическая информация, переключаясь в супрахиазматические ядра гипоталамуса, поступает через ряд звеньев к пинеальной железе. МТ по принципу обратной связи ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах [19]. Так, гормон тормозит спонтанную ритмику одиночных нейронов и ингибирует метаболические процессы в изолированных супрахиазматических ядрах гипоталамуса крыс. В переднем гипоталамусе (преоптическая, медиобазальная области) обнаружена самая высокая по сравнению с прочими мозговыми структурами

плотность мелатониновых рецепторов [7]. Аппликация МТ непосредственно в область NSC модифицирует фазу и период локомоторного суточного ритма, и в то же время разрушение ядер предупреждает появление синхронизирующего эффекта системно вводимого гормона. В настоящее время общепризнано, что эпифиз является структурой, выступающей в роли посредника между внешним миром и внутренней средой организма и обеспечивающей процессы временной адаптации организма. Фактически данные, указывающие на то, что эпифиз способен регулировать функциональное состояние NSC, позволили отдельным исследователям [12] выдвинуть предположение, согласно которому именно эпифиз является «биологическими часами» организма, ход которых постоянно сверяется с изменением освещенности. Другие авторы полагают, что эндогенная ритмичность производится именно NSC, в то время как сетчатка глаза и шишковидная железа участвуют в предотвращении десинхронизации внутренних ритмов. Высказывают предположения [3] о возможных видовых различиях в функционировании железы. Так, эпизэктомия у млекопитающих в отличие от птиц не приводит к грубым нарушениям суточного периода, а следовательно, не выполняет собственной осцилляторной функции, подчиняясь лишь командам ведущего ритмоводителя – NSC гипоталамуса. Отношения между гиппокампом и мозговыми структурами (NSC, эпифиз), участвующими в синхронизации биоритмов, определяют как реципрокные и функционально конкурентные. Показана физиологическая роль NSC в синхронизации, а гиппокамп – в десинхронизации колебательных процессов. МТ оказывает модулирующее влияние на гиппокамп, меняя его хронотропную активность [1, 2, 39]. В вечернее время МТ ограничивает θ -ритм (тета-ритм – эндогенный ритм с частотой 4–7 Гц в гиппокампе). На современном этапе развития физиологической науки полагают [5], что эпифиз, исторически являвшийся «третьим глазом» холоднокровных, у млекопитающих утратил способность непосредственно реагировать на свет и превратился в железу внутренней секреции, находящуюся под покровом больших полушарий мозга. Пинеальная железа выделяет три группы веществ: синтезируемые экстрапинеально и попадающие в эпифиз по нервным волокнам, связывающие его с различными отделами мозга; синтезируемые экстрапинеально, но захватываемые пинеалоцитами из кровяного русла; синтезируемые в пинеалоцитах [13]. В пинеальной железе обнаружены пептидные гормоны (энкефалин, вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин, окситоцин, гипоталамические рилизинг-факторы, аргинин-вазотоцин, нейрофизины и другие) и биогенные амины (серотонин, норадреналин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота, таурин, глутамат). Набор пептидов может варьировать, что зависит от видовой принадлежности животных. Например, в эпифизе крыс вместо аргинин-вазотоцина представлен аргинин-вазопрессин. В мембранах пинеалоцитов обнаружены α - и β -адренорецепторы (подтипы адренорецепторов), рецепторы дофамина,

простагландинов, глутамата, глицина, половых гормонов, в том числе эстрогенов, которые повышают синтез мелатонина. Выделяют два вида МТ: экстрапинеальный и синтезируемый в эпифизе. МТ выявлен практически во всех участках желудочно-кишечного тракта крыс. Кроме того, один из ферментов синтеза данного индоламина гидроксиндол-О-метилтрансфераза был обнаружен также в кишечнике [22], что подтвердило роль желудочно-кишечного тракта в синтезе МТ. Эти данные, а также тот факт, что в энтерохромаффинных клетках содержится около 95% всего эндогенного серотонина – главного предшественника N-ацетил-5-метокситриптамина, позволяют рассматривать этот тип клеток в качестве основного источника МТ в организме человека и животных. В желудочно-кишечном тракте у человека мелатонина в 400 раз больше, чем в эпифизе. Клетки, синтезирующие N-ацетил-5-метокситриптин, обнаружены в дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте, печени, почках и других органах. Кроме этого, экстрапинеальный МТ выявлен в тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах. Такое широкое распространение МТ отражает его важную роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов. По своей природе МТ – один из индолов, обладающих амфифильными свойствами. Вследствие этого он легко преодолевает тканевые барьеры, проходит через клеточную мембрану, воздействуя на внутриклеточные процессы. Посредством мембранных рецепторов, взаимодействующих с G-белками, МТ модулирует состояние внутриклеточных мессенджеров и/или мембранных ионных каналов. Связываясь с цитоплазматическими рецепторами, которые после этого поступают в ядро, МТ регулирует экспрессию генов. Показано [8], что эпифиз находится вне гематоэнцефалического барьера благодаря наличию прямых связей пинеалоцитов с капиллярами (аксоновазальные синапсы). Помимо этого гормоны, синтезируемые в пинеалоцитах, могут секретироваться в полость третьего желудочка, в ликвор. Эффекты МТ реализуются через специализированные рецепторы, обнаруженные во многих образованиях головного мозга независимо от видовой принадлежности животных [40]. Различают мембранные и ядерные рецепторы к МТ. Распределение мембранных рецепторов к МТ в структурах головного мозга весьма широко варьирует [23]. Мелатониновые рецепторы, как ассоциированные с мембраной белки, связаны с гуанин-нуклеотид связывающим белком (G-белком) и таким образом входят в состав белков, которые действуют через G-белки на первом этапе передачи гормонального сигнала.

М.Л. Dubocovich [24], описывая механизм действия МТ на клеточном уровне, рассматривает существование двух мембранозависимых мелатонин-связывающих рецепторов, которые принадлежат к четко определенным фармакологическим и кинетическим группам: Mel 1 (высокоафинный наномолекулярный сайт) и Mel 2

(низкоафинный наномолекулярный сайт). Кроме того, ранее были выделены также рецепторы Mel 3, но позже было установлено, что на самом деле они являются ферментом (хинонредуктаза-2). Обладая липофильными и гидрофильными свойствами, МТ может также действовать на внутриклеточные рецепторы. Связываясь с цитозольным кальмодулином, гормон может непосредственно влиять на кальциевые сигналы путем взаимодействия с ферментами, такими как аденилатциклаза и фосфодиэстераза, а также со структурными белковыми комплексами [32] мелатониновых рецепторов в разных структурах мозга человека, кишечнике [21, 22], яичниках и кровеносных сосудах [41]. Рецепторы в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, очевидно, регулируют циркадианный ритм. Рецепторы, которые находятся в эпителиальных тканях (например, в эндотелии артерий), регулируют кардиоваскулярную функцию [25].

Известно, что МТ оказывает релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудов, улучшая тем самым микроциркуляцию. Таким образом, биологическое действие МТ как гормона реализуется благодаря наличию специфических рецепторов различной локализации и различных систем передачи сигнала в живой клетке. МТ способен влиять на клеточные системы путем изменения процессов межклеточного взаимодействия. В миелоидных клетках, а также в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте у многих видов позвоночных, включая человека, выявлены ядерные рецепторы к МТ. МТ – лиганд для ядерных рецепторов: ретиноидные Z-рецепторы (RZR) и ретиноидные орфановые рецепторы (ROR). Ядерный рецептор ROR обнаружен в «классических» элементах фотопериодической системы: в NSC, сетчатке глаза и эпифизе. Мелатонин уменьшает экспрессию RZR/ROR гена, который кодирует 5-липоксигеназу – ключевой фермент аллергических и воспалительных заболеваний. ROR клонировали из РНК мозга крыс. У крыс рецепторы семейства ретиноидных орфановых обнаружены преимущественно в сенсорных областях ЦНС. Они включают продукты трех генов: α -ROR, β -ROR, γ -ROR (подтипы ретиноидных орфановых рецепторов). Один из физиологических эффектов мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов. Кроме того, под действием данного индоламина снижается секреция и других тропных гормонов передней доли гипофиза – кортикотропина, тиротропина, соматотропина [15, 19]. N-ацетил-5-метокситриптами участвует в механизмах, обеспечивающих лучшую переносимость стрессовых нагрузок (угнетает выброс адренотропного гормона, уменьшая в результате концентрацию кортизола), оказывает седативное, умеренное снотворное действия, снижает чувство тревожности [5].

Полагают, что МТ обладает антидепрессивным, анимезическим свойствами, нормализует сон, что подтверждается полисомнографической регистрацией и непрерывной актиграфической регистрацией моторной деятельности [33]. МТ оказывает противосудорожное действие [28], обладает гипотензивным, гипохолесте-

ринемическим и гипогликемическим эффектами. Кроме того, молекула МТ стимулирует высвобождение опиоидных пептидов и обладает иммуномодулирующими [27, 31], репаративными [8] и мощными антиоксидантными свойствами [37, 38]. Механизм антиоксидантного действия связан с тем, что, во-первых, этот индоламин обладает выраженной способностью связывать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов гидроксильные радикалы и экзогенные канцерогены, а во-вторых, он активирует другой фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения – глутатионпероксидазу. Основная направленность такого антиоксидантного действия – защита в первую очередь ДНК и в меньшей степени протеинов и липидов. МТ является важным эндогенным нейроиммуномодулятором и потенциально иммунотерапевтическим средством. Показано, что он стимулирует выработку цитокинов, интерферона. Так, МТ может усиливать иммунную реакцию и корректировать состояние иммунодефицита. В дополнение к гормональным эффектам, как и другие биогенные амины, МТ обладает нейротрансмиттерными функциями. Последние являются важными для функционирования нервной системы – от обеспечения висцеральных эффектов до интегративных функций (поведение, память, способность к обучению). Данный гормон напрямую вовлечен в передачу нервного импульса через синапс. В высоких дозах он снижает функциональную активность коры и подкорковых структур мозга.

Процесс синтеза N-ацетил-5-метокситриптами подчинен циркадианным колебаниям и зависит от уровня освещенности. Серотонин образуется из триптофана путем его последовательного гидроксирования триптофангидроксилазой. В результате получается 5-гидрокситриптофан, который декарбоксилируется триптофандекарбоксилазой. Далее с помощью серотонин N-ацетилтрансферазы из серотонина образуется N-ацетилсеротонин с последующим образованием N-ацетил-5-метокситриптами [37]. Как и в других случаях с эндокринными железами, синтезируемый гормон не накапливается в эпифизе, а выбрасывается в кровяное русло, а затем в ликвор. В крови гормон связывается с альбумином. Так происходит транспортировка МТ и его предотвращение от быстрого распада. Попав к клеткам-мишеням, МТ освобождается от комплекса с альбумином и связывается со специфическими мембранными рецепторами; благодаря наличию OCH₃-группы в пятом положении индольного кольца проникает в ядро клетки-мишени и таким образом воздействует непосредственно на геном. Полагают, что до 90% циркулирующего в кровотоке мелатонина метаболизируется в печени благодаря микросомальным цитохромам P-450 в результате гидроксирования и деметилирования [7]. Образовавшиеся в печени N-ацетилсеротонин и 6-гидроксимелатонин в виде соответствующих сульфатов и глюкуронидов экскретируются с мочой. Показано, что ночная экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой, измеренная в 08.00 ч, отражает ноч-

ное содержание МТ в крови, измеренное в 02.00 ч. По содержанию в моче основного метаболита МТ можно судить о состоянии мелатонинообразующей функции pineальной железы. Лишь незначительная часть МТ (около 10%) экскретируется в неизменном состоянии.

Процесс метаболизирования МТ происходит также в головном мозге с образованием N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамина, трансформирующегося в N1-ацетил-5-метоксикинурамин. Последний обеспечивает защиту нервных клеток от перекисного окисления липидов и нейротоксинов [27] и независимо от исходного соединения эффективно участвует в поддержании митохондриального баланса как в норме, так и при патологии [35]. Особенностью продукции МТ эпифизом является выраженная суточная цикличность с пиками в ночное время. Концентрация МТ днем составляет 1–3 пг/мл. Максимум ночной секреции этого индоламина приходится на 02.00 ч ночи [14] и составляет у человека 42–75 пг/мл. Увеличение уровня МТ в ночное время обнаружено в спинномозговой, овариальной, фолликулярной, семенной и амниотической жидкостях, а также в слюне, молоке и в жидкости передней камеры глаза. Показано, что в ночное время суток в сыворотке крови человека концентрация МТ возрастает примерно в 30 раз [16]. Даже кратковременное освещение (силой 0,1–1 лк) подавляет процесс синтеза данного биогенного амина независимо от пола и от того, какой образ жизни ведет животное – дневной, ночной или сумеречный. Это обусловлено в разное время суток повышением или понижением активности ферментов, участвующих в синтезе МТ. Влияние светового потока на синтез МТ зависит от многих физических составляющих – длины волны, мощности светового потока и даже спектра. Показано, например, что световые импульсы с длиной волны 1 мс эффективно подавляют синтез МТ, однако при этом отмечаются видовые различия. Так, для белых крыс достаточно 0,0005 мВ/см² мощности светового потока, чтобы снизить продукцию МТ, в то время как для земляных белок для достижения подобного эффекта уровень светового облучения должен быть не меньше 1850 мВ/см [34].

Известно, что биосинтез МТ в большей мере зависит от спектрального состава светового потока и что степень этого влияния возрастает с уменьшением длины волны: ни инфракрасный, ни красный свет на мелатонинообразующую функцию эпифиза практически не влияют. Под влиянием желтого света она, хоть и слабо, но все же меняется, зеленый вызывает заметное уменьшение продукции МТ, а голубой – оказывает сильное влияние. Преобладание зеленого и голубого спектров объясняет максимальное снижение концентрации индоламина в полдень и летний всплеск гормональной активности половых желез у многих млекопитающих: голубой и зеленый подавляют мелатонинообразующую функцию эпифиза. Так, для подавления секреции МТ у хомяков наиболее эффективен голубой свет. На крыс эффективнее всего действует белый свет в сочетании с зеленым, голубым и красным. Однако красный свет не может расцениваться как абсолютно индифферентный

по отношению к синтезу МТ. Показано, что длительное облучение красным светом тоже подавляет синтез МТ [14]. Выявлено угнетающее влияние на продукцию МТ также и электромагнитных полей, никотина, алкоголя, кофе и других стимуляторов ЦНС, многих фармакологических средств (допамин, бензодиазепины, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция).

МТ – основной компонент пейсмекерной системы организма. Он принимает участие в создании и корректровке циркадианного и циркануального ритмов, осуществляет их синхронизацию с циклом «свет – темнота». Этот эффект эпифизарного гормона опосредован его воздействием на центральный водитель суточных ритмов – NSC гипоталамуса, непосредственным воздействием на клетки, а также путем изменения секреции других гормонов и биологически активных веществ. МТ считают водителем ритма многих желез внутренней секреции. В рамках поддержания циркадианного ритма организма МТ контролирует цикл «сон – бодрствование» [29, 41], суточные изменения локомоторной активности, температуры тела.

Образование МТ подчинено сезонной периодичности. В весенние месяцы (удлинение светового дня) синтез гормона падает, а осенью (укорочение светового дня) наблюдается обратная картина. Кривая суточной выработки МТ у дневных и ночных животных имеет сходный профиль, хотя и существуют определенные видовые отличия. Нельзя забывать и о влиянии ряда экзогенных и эндогенных факторов. В случае инверсии светового режима, спустя несколько суток, извращается и суточная динамика плазменного уровня гормона. У человека после наступления темноты содержание МТ нарастает постепенно, достигая своего максимума в середине темной фазы суток [13, 14]. С изменением длины светового дня меняется характер формирования ночного пика этого гормона, что, как считается, и обеспечивает формирование сезонных ритмов. Нарушения суточного ритма секреции МТ приводят к значительным изменениям в высшей нервной деятельности: различным видам нарушения сна, дисфории, раздражительности, нарушению памяти и способности концентрировать внимание, к вегетативной дисфункции, депрессивным расстройствам, а также к возникновению различных психических заболеваний (например, эндогенная депрессия). Установлено, что не только биологические и физиологические процессы, но и динамика психической деятельности, в том числе и эмоциональных состояний, подвержены закономерным колебаниям. Психологические ритмы могут быть систематизированы в тех же диапазонах, что и биологические. Известно, что в пасмурные осенние дни у многих людей возникает синдром зимней депрессии, сезонного расстройства или сезонной аффективной болезни, сопровождающейся психическими нарушениями и приводящей иногда к суициду. Синдром сезонного расстройства представляет собой комплекс нарушений, проявляющихся в определенный сезон (чаще всего зимой): повышенная утомляемость, избыточный сон, депрессия, рост аппетита, тяга к сладостям. Теоретически он должен быть об-

условлен замедлением метаболизма, так как указанные проявления способствуют сохранению энергии. Однако на практике у страдающих этим синдромом скорость метаболизма, наоборот, повышена. Лечение светом в данном случае является эффективным, оно замедляет метаболизм [11]. Причина сезонной аффективной болезни – смещение во времени пика секреции МТ, т.е. фазовая нестабильность, выявление недостаточного количества этого гормона, оказывающего выраженное влияние на эмоциональную сферу человека. Болезнь обусловлена фазовым рассогласованием циркадианных ритмов в организме. Ускорение хода «эндогенных часов» одних функций по отношению к другим, сохраняющим нормальную периодичность, создает предпосылки для фазового рассогласования эндогенных биоритмов с внешними датчиками времени. При этом страдают амплитудные и временные параметры секреции N-ацетил-5-метокситриптамина. Так, при депрессии обнаруживают крайне низкий уровень МТ. Причем ритм выделения гормона сильно нарушен. Пик его производства приходится на время от рассвета до полудня вместо обычных 02.00 ч ночи. У больных с маниакально-депрессивным синдромом, наоборот, могут обнаруживаться чрезмерно высокие уровни этого гормона. Они сверхчувствительны к свету даже в период затихания болезненного процесса.

Снижение пиков секреции МТ у человека можно выявить по мере старения [6], что влечет многочисленные последствия для нейроэндокринной системы, главным образом в связи с репродуктивными функциями и реакциями на стресс, а также для иммунной системы, канцерогенеза и регуляции циркадианных ритмов. У грызунов удаление железы приводит к сокращению длительности жизни, а пересадка им эпифиза – к способности дольше жить (на 20–30%) [35]. Показано, что у пожилых и старых людей при приступах головной боли (разного патогенеза) падает уровень ночного синтеза МТ. У больных ишемической болезнью сердца уровень продукции МТ ночью уменьшается, особенно он становится низким во время приступа стенокардии. С другой стороны, при ортостатической гипотонии наблюдается повышение уровня экскреции МТ с мочой.

Известно, что под влиянием МТ повышается содержание ГАМК и снижается содержание серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Эпифиз, как и другие отделы мозга, с возрастом теряет способность увеличивать число адренорецепторов в ответ на адренергическую депривацию. При старении снижается не только чувствительность эпифиза к норадренергической стимуляции, но и эффективность самой стимуляции [12]. В пинеальном органе людей пожилого возраста и пациентов, страдающих болезнями Альцгеймера, Паркинсона, аксоны от верхнего шейного симпатического ганглия имеют признаки дегенерации, что указывает на патогенетическую роль МТ при различных заболеваниях соматической и автономной нервной систем. Отмечено, что пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера, имеют низкий уровень МТ и повышенное содержание свободных радикалов, что может приводить

к разрушению нервных клеток. В литературе обсуждается возможная роль эпифиза в противоопухолевой резистентности организма. Показано, что активизирование функции пинеальной железы или введение МТ сокращают число случаев возникновения и развития опухолей, в то время как пинеалэктомия стимулирует опухолевый рост [16, 17, 18, 34]. Таким образом, МТ представляет несомненный интерес как потенциальное средство борьбы с опухолевым ростом.

Имеются экспериментальные данные, позволяющие рассматривать МТ в качестве перспективного средства для лечения современной «неинфекционной эпидемии» XXI в. – метаболического синдрома и отдельных его компонентов, в частности, ожирения и жирового перерождения печени, развивающегося при этом метаболическом нарушении [9]. В последние годы доказано существование у МТ противовоспалительных свойств. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что МТ является адаптационным гормоном, участвующим в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов. Действие МТ проявляется в обеспечении нормальной биоэлектрической активности мозга, циркадианных ритмов, в регуляции активности гипоталамо-гипофизарной области, иммунной системы и антистрессорной защиты организма. Нарушение продукции и рецепции МТ может быть одним из звеньев патогенеза большого круга заболеваний, сопровождающихся нейроиммунологическими нарушениями. Кроме того, МТ может использоваться в различных областях профилактической и клинической медицины, однако при его назначении необходимо учитывать эндогенные ритмы функционального состояния самого эпифиза.

Литература

1. Анисимов, В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине / В.Н. Анисимов // Росс. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 269–273.
2. Арушанян, Э.Б., Бейер, Э.В. Место гиппокампа в биоритмической организации поведения / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32, № 1. – С. 79–95.
3. Арушанян, Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? / Э.Б. Арушанян // Эксперим. и клин. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 74–79.
4. Арушанян, Э.Б. Уникальный мелатонин. / Э.Б. Арушанян – Ставрополь: Ставропольское медицинское издательство, 2006. – 400 с.
5. Ковальзон, В.М. Человек и его здоровье. Мелатонин – без чудес / В.М. Ковальзон // Природа. – 2004. – № 2. – С. 24–26.
6. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, Н.К. Малиновская, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х., – 2000. – С. 82–90.
7. Левин, Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии / Я.И. Левин // Росс. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 498–500.
8. Лысенко, А.С. Роль эпифиза в защите организма от повреждений / А.С. Лысенко, Ю.В. Редькин // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 26–36.
9. Мичурина, С.В. Структурно-функциональные изменения в печени крыс Вистар с экспериментальным ожирением и коррекцией мелатонином / С.В. Мичурина, Д.В. Васендин, И.Ю. Ищенко // Известия Тульского государственного университета. Серия: Естественные науки. – 2014. – Вып. 1, ч. 1. – С. 291–299.

10. Рапопорт, С.И. Мелатонин: перспективы применения в клинике / С.И. Рапопорт. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 176 с.
11. Улащик В.С. Биологические ритмы и хроноterapia / В.С. Улащик // Мед. новости. – 1996. – № 2. – С. 2–8.
12. Хавинсон, В.Х. Старение эпифиза / В.Х. Хавинсон, А.Г. Голубев // Успехи геронтологии. – 2002. – Т. 3, № 9. – С. 259.
13. Arendt, J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J. Biol. Rhythms. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 291–303.
14. Arendt, J. Melatonin as a chronobiotic / J. Arendt, D.J. Skene // Sleep Med. Rev. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 25–39.
15. Barrenetxe, J. Physiological and metabolic functions of melatonin / J. Barrenetxe, P. Delagrang, J.A. Martinez // J. Physiol. Biochem. – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 61–72.
16. Bartsch, C. Melatonin in clinical oncology / C. Bartsch, H. Bartsch, M. Karasek // Neuroendocrinol. Lett. – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 30–38.
17. Blask, D.E. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal / D.E. Blask, R.T. Dauchy, L.A. Sauer // Endocrine. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 179–188.
18. Blask, D.E. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy / D.E. Blask, L.A. Sauer, R.T. Dauchy // Curr. Top. Med. Chem. – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 113–132.
19. Boutina, J.A. Molecular tools to study melatonin pathways and actions / J.A. Boutina [et al.] // Trends in Pharmacological Sciences. – 2005. – Vol. 26, № 8. – P. 412–419.
20. Brzezinski, A. Mechanisms of Disease: Melatonin in Humans / A. Brzezinski // The New E.J. of Med. – 1997. – № 16. – P. 186–195.
21. Bubenik, G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance / G.A. Bubenik // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47, № 10. – P. 2336–2348.
22. Bubenik, G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin / G.A. Bubenik // J. Physiol. Pharmacol. – 2008. – № 59. – P. 33–51.
23. Dubocovich, M.L. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals / M.L. Dubocovich, M. Markowska // Endocrine. – 2005. – № 27. – P. 101–103.
24. Dubocovich, M.L. Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? / M.L. Dubocovich // Trends Pharmacol. Sci. – 1995. – № 16. – P. 50–56.
25. Dollins, A.B. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentration in daytime on sleep, mood, body temperature and performance / A.B. Dollins, I.V. Zhadonsva, R.J. Wurtman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – P. 8–18.
26. Gilad, E. High-affinity binding of melatonin to hemoglobin / E. Gilad, N. Zisapel // Biochem. Mol. Med. – 1995. – № 56. – P. 115–120.
27. Guerrero, J.M., Reiter, R.J. Melatonin-immune system relationships / J.M. Guerrero, R.J. Reiter // Curr. Top. Med. Chem. – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 167–179.
28. Gupta, Y.K. Neuroprotective role of melatonin in oxidative stress vulnerable brain / Y.K. Gupta, M. Gupta, K. Kohli // J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 47, № 4. – P. 373–386.
29. Jouvet, M. Sleep and serotonin: an unfinished story / M. Jouvet // Neuropsychopharmacology. – 1999. – Vol. 21, № 2. – P. 24–27.
30. Leja-Szpak, A. Modulation of pancreatic enzyme secretion by melatonin and its precursor: L-tryptophan. Role of CCK and afferent nerves / A. Leja-Szpak [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 55, № 2. – P. 33–46.
31. Macchi, M.M. Human pineal physiology and functional significance of melatonin / M.M. Macchi, J.N. Bruce // Front Neuroendocrinol. – 2004. – Vol. 25, № 3, 4. – P. 177–195.
32. Morgan, P.J. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance / R.J. Morgan [et al.] // Neurochem. – 1994. – № 24. – P. 101–146.
33. Pawlikowski, M. Oncostatic action of melatonin: facts and question marks / M. Pawlikowski, K. Winczyk, M. Karasek // Neuroendocrinol. Lett. – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 24–29.
34. Reiter, R.J. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin / R.J. Reiter // J. Pineal Res. – 2004. – Vol. 37, № 3. – P. 213–214.
35. Reiter, R.J. Melatonin: clinical relevance / R.J. Reiter // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 273–285.
36. Ribelayga, C. HIOMT drives the photoperiodic changes in the amplitude of the melatonin peak of the Siberian hamster / C. Ribelayga, P. P. vet, V. Simonneaux // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2000. – Vol. 278, № 5. – P. 1339–1345.
37. Semak, I. A novel metabolic pathway of melatonin: oxidation by cytochrome C / I. Semak [et al.] // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44, № 26. – P. 9300–9307.
38. Siu, A.W. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases / A.W. Siu [et al.] // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 101–109.
39. Stewart, L.S. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold / L.S. Stewart, L.S. Leung // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 473–480.
40. Von Gall, C. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction / C. Von Gall, J.H. Stehle, D.R. Weaver // Cell Tissue Res. – 2002. – Vol. 309, № 1. – P. 151–162.
41. Zisapel, N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management / N. Zisapel // CNS Drugs. – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 311–328.

D.V. Vasendin

Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of studying

Abstract. Consider and discuss the available foreign and domestic literature data on the role of melatonin in physiological and pathological processes, as well as some prospects for its study and practical clinical applications. A growing number of publications, indicating the versatility of melatonin's effect on the body and its active involvement in many physiological processes. It is found that melatonin is involved in practically all the processes of life. It controls many functions of the body, shows the universal therapeutic properties that determine its biological role. It was found that melatonin may be regarded as a promising agent for the treatment of modern «non-infectious epidemic» XXI century – Metabolic syndrome and its individual components, in particular, obesity and fatty liver, thus developing metabolic disorders. The existence of anti-inflammatory properties of melatonin. The results of experimental and clinical studies have shown that melatonin is an adaptation hormone involved in the coordination and synchronization of neuroimmune-physiological processes. The action of melatonin appears to provide the normal bioelectric activity of the brain, circadian rhythms, in the regulation of hypothalamic-pituitary region, antistress immune system and protect the body. Violation of the production and reception of melatonin may be one of the pathogenesis of a large variety of diseases involving neuroimmunological disorders. In addition, melatonin can be used in various fields of preventive and clinical medicine, but when it is necessary to consider the appointment of the endogenous rhythms of the functional state of the epiphysis.

Key words: melatonin, pineal gland, functions, mechanisms of protective action, synthesis, catabolism, метаболический синдром, профилактическая и клиническая медицина, neuroimmunological disorders, functional state.

Контактный телефон: 8-913-943-37-92; e-mail: vasendindv@gmail.com