

# Мелатонин – уникальная молекула?

Д.м.н., проф. А.Б. ДАНИЛОВ, Ю.М. КУРГАНОВА

*В статье рассматривается широкий спектр эффектов гормона мелатонина, который оказывает выраженное регулирующее влияние на многие физиологические функции организма. Так, мелатонин нормализует физиологический цикл «сон – бодрствование» и может применяться в комплексной терапии инсомнии. Антиоксидантные свойства мелатонина обуславливают возможность его использования при нейродегенеративных заболеваниях. В экспериментальных исследованиях был выявлен выраженный дозозависимый обезболивающий эффект мелатонина. Другие исследования показали, что мелатонин влияет на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Кроме того, мелатонин играет важную роль в регуляции энергетических затрат и массы тела у млекопитающих, а также регулирует репродуктивную функцию путем ингибирования на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Накапливающиеся данные о клинической эффективности и безопасности синтетического мелатонина при различных патологических состояниях представляют интерес в отношении понимания патогенеза заболеваний, а также с точки зрения появления новых терапевтических возможностей.*

## Введение

Мелатонин широко распространен в природе, он вырабатывается у одноклеточных организмов, растений, грибов и животных [1]. У большинства позвоночных, в том числе у людей, мелатонин синтезируется главным образом в шишковидной железе под влиянием естественного суточного ритма «свет/темнота» через супрахиазмальные ядра. Гормон выделяется, как правило, ночью и играет центральную роль в регулировании сна. Кроме того, мелатонин сигнализирует тканям о «времени

суток» и «времени года», регулируя, таким образом, функции, имеющие суточную и календарную цикличность. Синтез мелатонина происходит не только в эпифизе, но и в других клетках и органах, в том числе в сетчатке глаза, в клетках костного мозга, в тромбоцитах, в желудочно-кишечном тракте, коже и лимфоцитах.

Молекула мелатонина, названная в свое время «фотопериодической молекулой», известна уже довольно давно, однако его свойства исследуются до сих пор. В последние годы, наряду с изучением мелато-

нина как эффективного средства для лечения инсомнии и десинхронозов, накопилось большое количество работ, продемонстрировавших его другие терапевтические возможности. Оказалось, что в дополнение к своим хронометрическим функциям мелатонин является эффективным антиоксидантом, обладает сильным антиапоптозным действием. Обнаружены его цитопротекторные свойства в терапии нейродегенеративных заболеваний. Мелатонин оказывает также иммуностимулирующее и онкостатическое действие. Были продемонстрированы его положительные эффекты при лечении болевых синдромов, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, депрессивных расстройств. Таким образом, мелатонин имеет широкий спектр эффектов с выраженным регулирующим влиянием на многие физиологические функции организма.

## Рецепторы к мелатонину

Поскольку мелатонин с легкостью проникает через биологические мембраны, он может оказывать свое действие практически во всех клетках. Некоторые из его эффектов рецепторно опосредованы, другие не зависят от рецепторов [2, 3]. Основные эффекты мелатонина связаны с действием на мембранные рецепторы – MT1 и MT2 [4]. Они относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Эти рецепторы отвечают за хронобио-



логические эффекты и регуляцию циркадного ритма. MT1 и MT2 также представлены в периферических органах и клетках и способствуют, например, в некоторой степени иммунологическим реакциям и вазомоторному контролю. MT1 в большей мере ответственны за вазоконстрикцию, в то время как MT2 в основном вызывают вазодилатацию. Недавно были открыты ядерные рецепторы мелатонина ROR-альфа/RZR-бета. Видимо, через них опосредуются многие иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты мелатонина. Хотя антиоксидантная функция мелатонина частично основана на рецепторном воздействии, некоторые антиоксидантные свойства (например, прямое выведение свободных радикалов) включения рецепторов не требуют.

### **Хронобиотический эффект мелатонина**

Мелатонин зарекомендовал себя в качестве эндогенного синхронизатора – он способен стабилизировать биологические ритмы. Свойство регулировать функции относительно определенного времени суток и препятствовать колебаниям внутренних «биологических часов» было названо «хронобиотическим» эффектом [5].

В 1985 г. было впервые доказано, что мелатонин в дозировке 2 мг способен ускорять эндогенный циркадный ритм человека и приводить к более раннему появлению сонливости [6]. A.J. Lewy и соавт. обнаружили значительный рост плазменного мелатонина в течение вечера после перорального приема мелатонина четыре дня подряд [7]. Затем во многих исследованиях было подтверждено, что применение экзогенного мелатонина изменяет расписание биологических ритмов человека, влияя на сон, температуру тела, уровень эндогенного мелатонина и кортизола. Было установлено, например, что применение быстро высвобождающегося мелатонина в дозировке 5 мг способствует сдвигению фаз биологических часов человека прибли-

зительно на 1,5 часа назад [8]. В работе S.M. Rajaratnam и соавт. было продемонстрировано, что ежедневное применение 1,5 мг мелатонина способствует фазозависимой нормализации сна без изменения его общей продолжительности [9]. Тем самым было доказано, что мелатонин является скорее регулятором сна, а не снотворным.

Фазосдвигающие функции мелатонина объясняются его воздействием на MT2-рецепторы, присутствующие в супрахиазмальных ядрах. Хронобиотические способности мелатонина обусловлены его прямым влиянием на электрическую и метаболическую активность супрахиазмальных ядер, что было подтверждено *in vitro* и *in vivo* [10].

### **Мелатонин при заболеваниях, связанных с нарушением циркадного ритма**

Большинство нарушений циркадного ритма связано с посменной работой. В результате такой работы десинхронизируются и нарушаются циркадные ритмы, что влечет за собой ряд патологических процессов в организме человека. У работающих в ночную смену возникают расстройства сна вплоть до его полной потери и хронической усталости, что является основным фактором риска промышленных аварий и травм. Кроме того, у лиц, постоянно работающих в ночную смену, изменяется продукция мелатонина и паттерн сна.

Ряд исследований подтвердил эффективность мелатонина в отношении симптомов, связанных со сменой часовых поясов. Мелатонин был признан эффективным в 11 плацебоконтролируемых исследованиях при таких субъективных симптомах, как сонливость и снижение концентрации внимания [11]. Наиболее тяжелые последствия для здоровья, связанные со сменой часовых поясов, происходят после перелетов с запада на восток, так как это требует перехода «биологических часов» вперед. Мелатонин способен смещать биологические ритмы человека на 1,1–1,4 ч в день, вызывая полную адаптацию к изменению времени

на 7–8 ч после 5 дней приема [12]. В недавнем исследовании с участием 474 пациентов было отмечено 50%-ное снижение субъективных симптомов, связанных со сменой часовых поясов, при приеме 5 мг мелатонина [11]. Таким образом, можно утверждать, что мелатонин может с успехом применяться авиапассажирами, совершающими перелеты, связанные со сменой часовых поясов, для предотвращения и снижения выраженности симптомов, обусловленных нарушением циркадного ритма.

В клинических исследованиях демонстрируется успешное применение мелатонина для лечения синдрома задержки фазы сна. Мелатонин в дозировке 5 мг способствует сокращению времени засыпания и переносу на более раннее время подъема у пациентов с синдромом задержки фазы сна [13].

Известно, что суточная ритмичность нарушается с возрастом. Применение мелатонина в различных дозах (0,5–6,0 мг) оказалось эффективным в отношении улучшения субъективных и объективных параметров сна у пожилых. В этом случае благотворное влияние мелатонина может быть объяснено либо его снотворным или фазосдвигающим эффектом, либо обоими сразу.

### **Мелатонин и сон**

Временная связь между ночным повышением эндогенного мелатонина и ночным сном у людей побудила многих исследователей предположить, что мелатонин способствует наступлению сна. MT1-рецепторы, присутствующие в супрахиазмальных ядрах, предположительно, являются посредниками этого эффекта.

Применение мелатонина (0,1–0,3 мг) в дневное время, с увеличением уровня циркулирующего мелатонина близко к наблюдающемуся в течение ночи, индуцировало сон у здорового человека [14]. Прием мелатонина (3 мг, *per os*) на срок до 6 месяцев пациентами с бессонницей в качестве дополнения к основной (бензодиазепиновой) терапии способствовал улуч-

Неврология

шению качества сна, удлинению продолжительности сна, сокращению времени засыпания и сокращению числа эпизодов пробуждения у пожилых с бессонницей.

A. Brzezinski и соавт. провели метаанализ 17 различных исследований, включавших 284 пациента, большинство из которых были пожилыми, и сделали вывод об эффективности мелатонина в отношении нормализации качества сна и сокращения времени засыпания [15]. На основании этого метаанализа было предложено применение мелатонина в терапии бессонницы, особенно у пожилых пациентов с дефицитом ночного эндогенного мелатонина.

В российском исследовании изучали действие ежевечернего приема Мелаксена (содержит 3 мг мелатонина) в течение 5 дней на субъективную оценку качества ночного сна у 40 больных первичной инсомнией (возраст 25–75 лет). За неделю до начала исследований все испытуемые прекращали прием любых снотворных и успокоительных препаратов. До и после применения Мелаксена пациенты заполняли анкеты субъективной балльной оценки сна. Было обнаружено достоверное улучшение субъективных показателей сна по группе в целом, причем наиболее выражено – в ускорении засыпания. Безопасность Мелаксена также оказалась очень высокой: пациенты и врачи оценили ее одинаково – в 4,9 балла из 5 возможных. Это свидетельствует, что Мелаксен практически не имеет побочных эффектов и осложнений [16].

Результаты другого российского мультицентрового исследования Мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью свидетельствуют, что прием Мелаксена в дозе 3 мг/сут перед сном приводит к улучшению характеристик ночного сна. В исследовании приняли участие 2062 пациента. Мелаксен назначался в дозе 3 мг за 40 мин до сна в течение 24 дней. Состояние пациентов оценивалось до начала приема препарата,

а также на 14-й и 24-й день лечения. На фоне приема Мелаксена отмечено достоверное увеличение среднего значения по шкале балльной оценки субъективных характеристик сна с  $14,4 \pm 3,0$  до  $22,7 \pm 3,4$  балла на 24-й день лечения. Кроме того, уменьшилось относительное число больных с частыми ночными пробуждениями (с  $70,2$  до  $3,0\%$ ), длительным засыпанием (с  $58,2$  до  $3,1\%$ ), коротким ночным сном (с  $58,9$  до  $4,3\%$ ), плохим качеством утреннего пробуждения (с  $59,7$  до  $3,5\%$ ), множественными и тревожными сновидениями (с  $33,1$  до  $3,0\%$ ) и недовольных качеством своего сна (с  $65,1$  до  $2,8\%$ ) [17].

Следует подчеркнуть, что мелатонин все-таки не является в привычном смысле снотворным препаратом и оказывает положительное влияние на сон только при приеме в вечерние часы (темное время суток) за счет нормализации физиологического цикла «сон – бодрствование». В этом его принципиальное отличие от всех снотворных препаратов, которые действуют на сомногенные структуры мозга и могут вызвать сон при приеме препарата в любое время суток.

### **Мелатонин, окислительный стресс и нейродегенеративные заболевания**

Тот факт, что мелатонин окисляется фотокаталитическими механизмами с вовлечением свободных радикалов, обусловил особый интерес к его антиоксидантным возможностям [15]. По всей видимости, в процессе метаболизма мелатонина в циклический 3-гидрокси-мелатонин, затем в N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин и затем в N1-ацетил-5-метоксикинурамин возможно утилизирование ряда свободных радикалов [18]. Мелатонин также косвенно влияет на повышение активности некоторых антиоксидантных ферментов и снижение активности прооксидантных ферментов, в частности 5- и 12-липооксигеназы и NO-синтазы. Хотя этиология нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и амиотро-

фический боковой склероз) до сих пор изучена не до конца, уже известны три основных и часто взаимосвязанных процесса, имеющих общие патофизиологические механизмы и приводящих к гибели нейронов [19]. Это такие процессы, как глутамат-эксайтотоксичность, повреждение нерва свободными радикалами и митохондриальная дисфункция. В условиях окислительного стресса мозг особенно уязвим, так как обогащен фосфолипидами и белками, которые являются чрезвычайно чувствительными к окислительному повреждению, и имеет довольно слабую систему антиоксидантной защиты.

Возрастание окислительного стресса в сочетании со снижением нейротрофической защиты являются существенными механизмами патогенеза болезни Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера также связана с митохондриальной дисфункцией. В целом наиболее убедительной является теория о том, что нервная ткань пациентов с болезнью Альцгеймера подвергается воздействию возрастающего окислительного стресса [20]. Таким образом, ослабление или предотвращение окислительного стресса путем управления подходящими антиоксидантами может стать основой для стратегической терапии болезни Альцгеймера. Терапевтическая роль мелатонина в отношении болезни Альцгеймера была продемонстрирована на трансгенных моделях у мышей. Однако на сегодняшний день этот факт должен рассматриваться лишь как теоретическое подтверждение правильности концепции.

Применение мелатонина у пациентов с болезнью Альцгеймера позволило значительно улучшить сон и нормализовать циркадный ритм, что, в свою очередь, замедлило прогрессирование заболевания [21]. Помимо этого, имеются данные, что мелатонин способен влиять на процессы памяти и другие когнитивные функции. Э.Б. Арушанян и соавт. провели исследование, в ходе которого длительный прием низких доз препарата Мелаксен



(около 1 мг) у молодых (в возрасте 19–22 лет) людей способствовал значимому увеличению объема памяти по сравнению с контрольной группой лиц, получавших плацебо [22]. Потенциальная ценность мелатонина в этом отношении заслуживает пристального внимания и дальнейшего изучения.

Окислительный стресс был предложен в качестве одной из основных причин дофаминергической нейрональной гибели при болезни Паркинсона [23]. Мелатонин защищает нервные клетки от нейротоксин-индуцированных повреждений, что было доказано в исследованиях на экспериментальной модели болезни Паркинсона [20].

### Мелатонин и депрессия

В ряде исследований было продемонстрировано изменение уровня мелатонина у пациентов с депрессией. Во многих из этих исследований отмечается низкий уровень мелатонина у пациентов с большим депрессивным расстройством [24]. Фазовые изменения мелатонина являются главной особенностью большинства депрессивных расстройств, а низкий уровень мелатонина был описан как «характерная черта» депрессии.

Лечение больных с большим депрессивным расстройством антидепрессантами показывает, что с улучшением клинического состояния происходит возрастание уровня мелатонина в плазме и увеличение экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина [25]. В российском исследовании Мелаксена в лечении нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью также был продемонстрирован отчетливый антидепрессивный эффект [17].

В целом анализ литературы показывает, что мелатонин играет существенную роль в патогенезе депрессии и, возможно, имеет отношение и к этиологии этого расстройства. Мелатонин можно считать своего рода маркером хронобиологического дефекта при депрессии. Но такой дефект, равно

как и нарушения секреции мелатонина, наблюдается далеко не у всех пациентов.

Можно условно выделить два основных механизма воздействия мелатонина на настроение и поведение человека. Первый – это регуляция сезонных и циркадных ритмов организма, подразумевающая модуляцию активности и возбудимости центральной нервной системы и уровня обмена нейромедиаторов. Второй – ингибирование мелатонином гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях ее гиперактивности. Нарушения в этих механизмах могут стать причиной патологических изменений в эмоциональной и поведенческой сферах.

Несмотря на некоторые неудачи в попытках применения мелатонина как антидепрессанта, воздействие на его секрецию может стать важным механизмом фармакотерапии депрессии. Это подтверждается применением селективных агонистов рецепторов мелатонина и антагониста 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов. Однако возможность использования препаратов, влияющих на секрецию мелатонина, остается спорной, во многом эффективность препаратов зависит от времени применения [26].

### Анальгетический эффект мелатонина

Экспериментальные и клинические данные последних лет подтверждают, что мелатонин обладает анксиолитическими и анальгетическими свойствами. В экспериментальных исследованиях мелатонин показал выраженный дозозависимый обезболивающий эффект. В клинических исследованиях мелатонин оказался эффективным у пациентов с хронической болью (фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, мигрень). Что лежит в основе анальгетического эффекта мелатонина, пока остается предметом изучения. Предполагаются разнообразные механизмы: через ГАМК-рецепторы [27], бета-эндорфиновые [28], опиоидные мю-рецепторы [29] и NO-аргининовый путь [30]. Анальгетический эффект

мелатонина обособлен и не зависит от других его эффектов, с одной стороны, но, с другой стороны, улучшая сон и тем самым уменьшая тревогу, мелатонин также приводит к снижению выраженности болевого синдрома.

### Мелатонин и медитация

Помимо хорошо изученных основных эффектов мелатонин также способен влиять на психическое состояние, оказывая седативное действие. Два исследования продемонстрировали рост 6-сульфатоксимелатонина в ночных образцах мочи [31] и увеличение ночного уровня мелатонина в плазме [32] у пациентов, практиковавших медитацию. Медитация считается эффективной техникой релаксации. Было высказано предположение, что медитация оказывает свой благотворный эффект за счет увеличения секреции мелатонина [31, 32]. Однако в ряде исследований данная гипотеза, напротив, не подтвердилась.

### Мелатонин и сердечно-сосудистые заболевания

Клинические исследования показывают, что мелатонин влияет на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью не происходило снижения ночной концентрации в сыворотке мелатонина или в моче 6-сульфатоксимелатонина. Введение мелатонина увеличивает тонус блуждающего нерва и уменьшает уровень циркулирующего норадреналина [33].

Мелатонин является эффективным средством снижения артериального давления у гипертоников. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном на 14 здоровых мужчинах, было отмечено, что введение 1 мг мелатонина снижает систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление; уровень норадреналина также снизился после приема мелатонина [33]. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании мелато-

Неврология

нин принимался перорально в дозе 2,5 мг в день в течение 3 недель и у пациентов с гипертонической болезнью позволил значительно снизить уровень как систолического, так и диастолического артериального давления [34].

Гипотензивное действие мелатонина обусловлено периферическим или центральным механизмом. Сосудо-расширяющее действие мелатонина поддерживается снижением внутреннего артериального пульсирующего индекса, который отражает состояние сосудистой стенки и сосудистое сопротивление [33]. Фактически вазорегуляторное действие мелатонина является комплексным, поскольку вазодилатация опосредована через MT2-рецепторы, а вазоконстрикция – через MT1-рецепторы. Доказано, что мелатонин ослабляет суточные колебания мозгового кровообращения и уменьшает риск гипоперфузии. Общий эффект мелатонина на артериальное давление может быть центрально опосредован через механизмы контроля вегетативной нервной системы. Было высказано мнение, что нормализация уровня мелатонина – это, возможно, потенциально эффективная стратегия для лечения гипертонической болезни.

#### **Роль мелатонина в обмене веществ и регуляции массы тела**

Мелатонин, как известно, играет важную роль в регуляции энергетических затрат и массы тела у млекопитающих. Доля висцерального жира увеличивается с возрастом, в то время как секреция мелатонина с возрастом уменьшается. Было доказано, что при ежедневном употреблении мелатонина крысами среднего возраста уровень мелатонина в их плазме восстанавливается до уровня в плазме крови молодых особей, а прирост висцерального жира заметно замедляется [35]. В одном из исследований было продемонстрировано, что мелатонин способен предотвратить увеличение жировых отложений, вызванных овариэктомией у крыс [36]. Вероятно, этот эффект мелатонина частично опосредован через MT2-рецепторы в жировой ткани.

У взрослых людей, в отличие от детей и подростков, ожирение не сопровождается значительными изменениями секреции мелатонина. Возможные соотношения ожирения у детей и подростков с уровнем секреции мелатонина были недавно рассмотрены в одном из клинических исследований. Оценивался уровень секреции мелатонина у 50 тучных детей и подростков и у 44 детей и подростков с нормальной массой тела (группа контроля) [37]. Секреция мелатонина определялась путем измерения уровня 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче. Оказалось, что уровень ночного выделения 6-сульфатоксимелатонина был значительно выше у тучных детей. Далее после статистического анализа по половому признаку выяснилось, что увеличение общей и ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина и колебания амплитуды происходят только у мальчиков с лишним весом и в пубертатном возрасте. Таким образом, мальчики с избыточным весом в пубертатном возрасте имеют больший уровень экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина и, следовательно, большую секрецию мелатонина. Вероятно, увеличение массы тела у мальчиков в пубертатном периоде связано с мелатонин-опосредованной задержкой жидкости [37].

#### **Мелатонин и репродуктивная функция**

Имеющиеся данные показывают, что мелатонин регулирует репродуктивную функцию у млекопитающих путем ингибирования на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе способствует контролю секреции лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, что, в свою очередь, регулирует функциональную активность гонад. Мелатонин оказывает свое тормозящее влияние, действуя на G-протеин рецепторов MT1 и MT2 и ядерные рецепторы ROR-альфа и RZR-бета [38].

Известно, что нейроны в преоптической и/или медиобазальной областях гипоталамуса и в гипофизе являются основными точками приложения, через которые мелатонин оказывает свое репродуктивное действие. Мелатониновые микроимплантаты в преоптической и медиобазальной областях гипоталамуса у мышей привели к полной инволюции гонад. В гипофизе представлены MT1- и MT2-рецепторы, здесь мелатонин ингибирует гонадолиберин-индуцированный сигнал и секрецию гонадотропина. Представленность мелатониновых рецепторов в репродуктивных органах и рецепторов к половым гормонам в шишковидной железе позволяет сделать вывод, что мелатонин играет важную роль в регуляции репродуктивной сферы. Считается, что именно под влиянием мелатонина возникает сезонность репродуктивного периода у определенных млекопитающих. Мелатонин может способствовать и умеренным сезонным колебаниям в репродуктивной функции человека. Такая концепция была предложена на основе наблюдений. Оказалось, что в северных широтах у женщин на 10-й день менструального цикла зимой обнаруживается более высокая ночная концентрация мелатонина в плазме, тогда как плазменный уровень лютеинизирующего гормона выше летом [39].

#### **Выводы**

По сравнению с другими сигнальными молекулами, многие из перечисленных свойств мелатонина являются исключительными. Однако применение мелатонина в настоящее время широко не распространено, так как большинство описанных эффектов не было продемонстрировано в клинически значимых исследованиях. Тем не менее накапливающиеся данные о клинической эффективности и безопасности синтетического мелатонина при различных патологических состояниях представляются чрезвычайно интересными как с точки зрения понимания патогенеза заболеваний, так и с точки зрения новых терапевтических возможностей. \*