

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МЕЛАТОНИНА

С.В. Мальцев, Л.А. Ишкина

Кафедра педиатрии (зав. — проф. С.В. Мальцев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Исследования, посвященные роли биогенных моноаминов и пептидных гормонов в формировании физиологических и патофизиологических реакций, в последние годы привлекают особое внимание. При этом подчеркивается важная роль клеток, продуцирующих эти вещества, объединенных Pease в единую функционально активную периферическую нейроэндокринную систему (APUD-система) [21].

Среди веществ, входящих в группу биогенных моноаминов, особое место занимает мелатонин. Эпифизарный гормон мелатонин был открыт в 1958 г. дерматологом А. Lerner и соавт. В поисках средств для лечения пигментных дерматозов его внимание привлекло наблюдение А. McCord и Т. Allen об осветляющем действии на кожу амфибий экстракта эпифиза. Из многих тысяч свиных эпифизов А. Lerner и соавт. изолировали мощный фактор, осветляющий кожу, охарактеризовали его структуру как N-ацетил-5-метокситриптамиин и назвали мелатонином [5].

В настоящее время биосинтез мелатонина изучен достаточно полно. Начальным его звеном является триптофан, поступающий с током крови, затем происходят следующие превращения: 5-гидрокситриптофан → 5-гидрокситриптамиин (серотонин) → N-ацетилсеротонин → мелатонин. Мелатонин поступает в кровь, но быстро из нее исчезает. В печени человека происходит его гидроксилирование и конъюгация с сульфатом и глюкуроновой кислотой с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-COM) — главного метаболита, который выводится с мочой. Его суточная экскреция достоверно отражает продукцию мелатонина [27]. Выявлена очень тесная корреляция между уровнем 6-COM плазмы и мочи. Лишь незначительная часть мелатонина (около 10%) экскретируется в неизменном виде [5].

Мелатонин является основным гормоном pineальной железы. Максимальное его содержание в эпифизе отмечается зимой и ночью. Эти изменения обусловлены флюктуацией ферментативной активности ключевых ферментов синтеза мелатонина — N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-0-метилтрансферазы [31], что превращает эпифиз в своеобразные биологические часы, имеющие прямое отношение к регуляции циркадных ритмов в организме [22].

Признаков большого депонирования мелатонина в эпифизе не обнаружено. Когда уровень его в эпифизе повышается, он, будучи липидорастворимым, поступает в кровоток путем пассивной диффузии по концентрационному градиенту. Изменения синтеза мелатонина в эпифизе быстро — через минуты — отражается на его уров-

не в крови, что свидетельствует о секреции его главным образом в кровь. Он обнаружен не только в крови и цереброспинальной жидкости, но и в лимфе, моче, слюне и амниотической жидкости [5, 33]. Мелатонин проникает через гематоэнцефалический барьер. Большая его часть в плазме крови (около 70%) связана с альбумином. Физиологическое значение связывания циркулирующего мелатонина с белками объясняется его гидрофобностью [9].

В опытах по изучению фармакокинетики меченого тритием мелатонина [18], проводимых путем внутримышечного его введения мышам-самцам, уже через 5 минут после инъекции он был обнаружен во всех исследуемых органах. Самые высокие концентрации гормона зарегистрированы в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердце, плазме крови. Причем в органах ЖКТ наблюдалась максимальная его аккумуляция. В более поздних аналогичных работах дополнительно отмечено наиболее интенсивное накопление меченого мелатонина в ацинарных клетках поджелудочной железы, клетках коркового вещества надпочечников и эпителиоцитах ворсинок двенадцатиперстной кишки. Следовательно, продукты метаболизма мелатонина очень быстро разносятся по организму и наиболее интенсивно включаются в клетки с высоким уровнем биосинтетических процессов. Выводится он из организма преимущественно почками.

Несомненный интерес представляют данные о том, что ткани, содержащие эндогенный мелатонин, обладают высоким сродством к введенному экзогенно мелатонину. Эти обстоятельства свидетельствуют об актуальности изучения и уточнения вопросов, связанных с транспортом, депонированием и органными особенностями утилизации экзогенного мелатонина.

Установлено, что эпифиз не является единственным источником образования мелатонина в организме. В семидесятых годах обнаружен данный гормон в сетчатке глаза, мозжечке; установлен его активный синтез в энтерохромаффинных клетках (Ес-клетках) ЖКТ; найдены мелатонин-продуцирующие клетки и в печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, селезенке [21, 57].

Мелатонин обладает широким спектром метаболических и гомеостатических свойств, в силу этого он сам и посредством своих метаболитов осуществлять важную функцию регулятора процессов гомеостаза, в том числе в условиях стресса. Наиболее важными физиологическими проявлениями действия мелатонина являются усиление обменных процессов, влияние на пигментный

обмен [41], регуляция суточных и сезонных ритмов, антигонадотропные эффекты, седативное и галлюциногенное действие на ЦНС, ингибирующее действие на пролиферацию клеток, аканцерогенные свойства. Мелатонин усиливает потребление кислорода и выделение углекислого газа, повышает поглощение глюкозы тканями, увеличивает концентрацию АТФ и креатинфосфата кислоты, способствует депонированию гликогена в тканях [54], снижает уровень холестерина и триглицеридов [25], замедляет белковый метаболизм.

Интенсивность метаболизма мелатонина зависит от освещенности. Днем его уровни в крови и других биологических жидкостях низкие, часто неопределяемые. Ночью наблюдается повышение содержания мелатонина с максимумом в крови около 2 часов [5, 42]. Зарегистрирована стабильность индивидуальной ритмической секреции мелатонина у здоровых людей с индивидуальными ее колебаниями, так называемая мелатониновая волна, свободно бегущая в отсутствие смены циклов *свет—темнота* [14, 32, 44, 54]. Не выявлялись суточные колебания в экскреции мелатонина либо имели сглаженную ночную волну при заболеваниях симпатической нервной системы [3], при повреждении иннервации эпифиза [9] и периферической β -адренергической блокаде. Сезонные изменения секреции мелатонина у человека описаны многими авторами, однако эти данные неоднозначны, больше сообщений о снижении ее в осенне-зимний период. Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией мелатонина в дневное время и возрастом лиц обоего пола, однако половые различия содержания мелатонина в крови не обнаружены [6]. Есть данные о возможности задержки процессов старения [45] с помощью введения данного гормона (исходя из данных об уменьшении уровня гормона по мере старения). В ряде работ доказывается определяющая роль мелатонина в регуляции ритма сна и бодрствования [35, 49, 56] и температуры тела в течение суточного циркадного ритма [36, 46, 58].

Существует представление о мелатонине как об универсальном ингибиторе эндокринных функций. Эта функция проявляется прежде всего в отношении оси *гипоталамус—гипофиз—гонады* [8, 28, 43]. Ингибирование мелатонином тиреоидной паренхимы наблюдается на всех этапах ее функциональной активности [26]. Антикортикотропное действие хорошо согласуется с суточной периодичностью функции коры надпочечников. Тормозящее влияние мелатонина испытывают на себе и другие звенья нейроэндокринной системы: К-клетки щитовидной железы, продуцирующие тиреокальцитонин, инсулярный аппарат поджелудочной железы [19].

Мелатонину, как и другим биогенным аминам, присуща медиаторная функция (влияние на проницаемость постсинаптических мембран синаптического аппарата и участие тем самым в проведении нервных импульсов). В относительно больших дозах мелатонин снижает функциональную активность коры и подкорковых образований головного мозга, уменьшает подвижность корковых нейронов [19].

Изучается роль мелатонина в психоневрологической практике — отмечено повышение его уровня при маниакальных состояниях и снижении при депрессивных [2, 5, 9, 48, 52]. Есть работы, отмечающие склонность к быстрому развитию наркотической зависимости у людей со сниженным уровнем мелатонина [51]. Высказано предположение, что при нарушении метаболизма мелатонин может превращаться в 10-метоксигармолан, один из сильных галлюциногенов [21]. Известно об анальгетическом и противосудорожном действии высоких доз мелатонина. Установлено также потенцирование эффекта снотворных и наркотических препаратов [4, 53].

Данный гормон стимулирует [7, 10, 13, 39, 40] иммунный ответ как по В-, так и по Т-системе, но это действие зависит от исходного состояния иммунокомпетентных органов. Между количеством лимфоцитов и уровнем мелатонина определяется обратная взаимосвязь, то есть прослеживается определенная адаптивная направленность в воздействии мелатонина на иммунитет.

Большое количество исследований посвящено роли эпифиза и его гормона в противоопухолевой резистентности организма [1, 12, 21, 38, 50]. Реализуется данное действие прежде всего через гормоны за счет влияния на клеточное деление, ингибацию некоторых обменных нарушений, лежащих в основе опухолевого роста. Рассматривается роль мелатонина в защите организма от канцерогенных и нейродегенеративных процессов путем реакций данного гормона со свободными радикалами [34].

Выявлено снижение содержания мелатонина в крови и отсутствие суточного ритма его секреции при псориазе. Во время физиологических и патологических кровотоков его уровень повышается, а у лиц обоего пола, употребляющих табак и страдающих алкоголизмом, снижается [5]. У больных с мигренью в межприступном периоде зарегистрировано низкое содержание мелатонина в крови, на фоне головной боли — высокое [37]. В ряде работ [47] рассматриваются вовлечение мелатонина в патофизиологию системных коллагенозов и его возможная роль в качестве агента, провоцирующего развитие спонтанных обострений и ремиссий.

Обнаружена взаимосвязь между уровнем мелатонина и ионо-, водовыделительной функцией почек (что отнюдь не удивительно с учетом его адаптивного эффекта в регуляции водно-солевого обмена при физиологических и патологических условиях) [25, 29, 55]. Показана целесообразность его использования для оценки активности пораженных почек [7]. Широка физиологических эффектов мелатонина свидетельствует о его чрезвычайной роли в организме и актуальности исследования тех морфологических структур, которые ответственны за его синтез и обмен.

Регуляция функций пищеварительной системы представляет собой сложный процесс, в котором наряду с вегетативной нервной системой участвуют биогенные амины и регуляторные пептиды APUD-системы, то есть вещества, вырабатываемые ее составляющими, — это более 40 типов клеток, к которым относятся и Ес-клетки [15, 21, 23]. Вырабатывающие мелатонин клетки

содержатся во всех отделах пищеварительного тракта, но преимущественно в антральном отделе желудка [17], червеобразном отростке [21], печени [20, 27].

Нарушение отдельных звеньев APUD-системы и, как следствие этого, гиперпродукция или недостаток пептидного гормона или биогенного амина может выражаться в комплексе симптомов, которые складываются в определенные клинические синдромы — апудопатии. Их этиологическим фактором может быть любой, вызывающий нарушение субклеточной, клеточной или тканевой организации: мутации, физико-химические, вирусно-бактериальные факторы, канцерогенные воздействия, травмы, эмоциональное перенапряжение и т.п. [21]. Некоторые формы гастритов и холецистопанкреатитов можно рассматривать как апудопатии, что достаточно выражено при пострезекционных дисфункциях желудка и кишечника (например, после аппендэктомии из-за обилия Ес-клеток в червеобразном отростке) [19]. Подтверждено непосредственное участие в развитии желудочно-кишечных дисфункций, возникающих при аллергии, апудочитов желудка и дуоденума и продуцируемых ими гормонов [15]. Появление некоторых клинических симптомов пищевой аллергии после провокации продуктом-аллергеном (усиление моторики, морфологические изменения в слизистой оболочке желудка и кишечника — гиперемия, кровоизлияния) объясняют специфическим действием гормонов, продуцируемых эндокринными клетками ЖКТ. Результаты гистохимических исследований, а также ультраструктурные признаки мелатонинпродуцирующих клеток свидетельствуют об их высокой функциональной активности при пищевой аллергии. Изучая взаимосвязь между язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и APUD-системой, М.А. Осадчук [16] предположил, что количественные и качественные изменения апудочитов желудка и дуоденума могут быть первоначальным звеном в сложной цепи нейрогормональных изменений в пилорoduodenальной зоне, так как эндокринные клетки сосредоточены в основном в данном отделе ЖКТ, то есть там, где в подавляющем большинстве случаев возникает хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

И.М. Кветным и др. показано [11], что достоверного изменения уровня данного гормона при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки не наблюдается в отличие от резкого его повышения при гастродуоденальных кровотечениях. Это характерно для гастродуоденальных кровотечений любой этиологии, что указывает на универсальность обнаруженной реакции. В дальнейшем по мере остановки кровотечения и обратного развития патологических изменений, вызываемых геморрагией, уровень мелатонина начинает снижаться до нормы, то есть его количество в слизистой оболочке желудка отражает выраженность патологических изменений в стенке желудка, характерных для гастродуоденальных кровотечений.

При анализе апудочитов слизистой оболочки желудка у больных калькулезным холецисти-

том мелатонинпродуцирующие клетки были единственными, количество которых было повышено по сравнению с нормой. Количество остальных эндокринных клеток, секретирующих серотонин, адреналин и норадреналин было снижено. Иными словами, в условиях камнеобразования в желчном пузыре отмечается тотальная гипоплазия апудочитов, сочетающаяся с гиперплазией эндокринных клеток, секретирующих мелатонин [17]. Мелатонин является универсальным ингибитором циркулирующих гормонов, поэтому можно предположить, что аналогичное действие он оказывает и на гормоны, вырабатываемые эндокринными клетками ЖКТ. Имеются лишь единичные сообщения о повышении его уровня у больных циррозом печени.

По нашим данным, при гастродуоденальной патологии также прослеживается адаптивный характер действия мелатонина, что подтверждается сохранением высокого уровня данного гормона у детей с язвенными и эрозивными изменениями слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки даже в периоде ремиссии и практически отсутствием повышения концентрации мелатонина в динамике заболевания при поверхностных гастродуоденитах. Адаптивная направленность мелатонина при гастродуоденальной патологии подтверждается и определенной взаимосвязью между его содержанием в организме и состоянием вегетативной нервной системы у обследованных нами больных.

В эндокринной системе ЖКТ мелатонину отводится немаловажная роль с учетом обнаруженных его эффектов — регулирования ритма моторики ЖКТ [24, 30], стимуляции желудочной секреции и желчеотделения, гликогенолиза в печени, ингибирования секреции панкреатических энзимов и сокращения желчного пузыря.

Таким образом, физиологическая роль мелатонина еще во многом остается неясной, как и его причастность к патологическим состояниям. Результаты некоторых исследований нередко противоречат друг другу. Сделаны лишь первые эффективные шаги в изучении свойств данного гормона. Требуется дальнейшие исследования для выяснения перспективности его использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.//Врач. — 1992. — № 2. — С. 26—30.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В.//Журн. высш. нерв. деят. — 1992. — № 5. — С. 993—997.
3. Арушанян Э.Б., Эльбекьян К.С.//Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — № 5. — С. 34—35.
4. Бондаренко Л.А., Сергиенко Н.Г.//Вопр. мед. химии. — 1995. — № 1. — С. 21—24.
5. Герман С.В.//Клин. мед. — 1993. — № 3. — С. 22—30.
6. Герман С., Рамнопорт С., Малиновская Н.//Врач. — 1992. — № 6. — С. 27—30.
7. Дадамбаев Е.Т.//Педиатрия. — 1985. — № 1. — С. 57—59.
8. Дроговоз С.М., Рыженко И.М.//Экспер. и клин. фармакол. — 1993. — № 6. — С. 23—25.
9. Евтушенко С.К.//Неврол. и психиатр. — 1994. — № 3. — С. 93—99.

10. Евтушенко С.К., Свечкин О.В., Самсоненко Р.А.//Педиатрия. — 1990. — № 12. — С. 19—21.
11. Кветной И.М., Вайсман Б.Л., Береславский М.И. Регуляторные пептиды и биогенные амины: радиобиологические и онкорadiологические аспекты. — Обнинск, 1992.
12. Кветной И.М., Кветная Т.В., Бартиш К., Бартиш Х. Регуляторные пептиды и биогенные амины: радиобиологические и онкорadiологические аспекты. — Обнинск, 1992ю
13. Коваленко В.Л., Гиниатуллин Р.У.//Арх. патол. — 1991. — № 12. — С. 37—40.
14. Колесникова Л.А., Яга К., Хамтори А. и др.// Физиол. журн. — 1994. — № 3. — С. 38—42.
15. Ногаллер А.М., Авдеева О.В.//Клин. мед. — 1991. — № 4. — С. 17—23.
16. Осадчук М.А. АПУД-система достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. — Обнинск, 1998.
17. Осадчук М.А., Гераськина Т.Б.//Тер. арх. — 1997. — № 2. — С. 27—29.
18. Петрова Г.А., Деденков А.Н. АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. — Обнинск, 1988.
19. Писарев А.А., Бережко Т.А.//Врачеб. дело. — 1990. — № 10. — С. 69—75.
20. Попов А.В., Зарубин В.В., Арушанян Э.Б. и др.//Бюлл. exper. биол. — 1990. — № 11. — С. 478—480.
21. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Яковлева Н.Д. Регуляторные пептиды и биогенные амины: радиобиологические и онкорadiологические аспекты. — Обнинск, 1992.
22. Раппопорт С.//Клин. мед. — 1997. — № 5. — С. 14—17.
23. Розум В.М.//Бюлл. exper. биол. — 1990. — № 11. — С. 545—548.
24. Скупченко В.В. АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. — Обнинск, 1998.
25. Слепушкин В.Н., Трум И.А., Золотов Г.К. и др. Механизм патологических реакций. — Т.3. — Томск, 1983.
26. Щербак В.С., Ром-Бугославская Е.С.//Пробл. эндокринол. — 1988. — № 5. — С. 75—78.
27. Acuna-Castroviejo D., Pablos V.I., Menendez-Pelaez A. et al.// Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1993. — Vol. 82. — P. 253—256.
28. Anderson R.A., Lincoln G.A., Wu F.C.//Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8. — P. 1819—1822.
29. Andrew R., Best S.A., Watson D.G. et al.//Neurochem. Res. — 1993. — Vol. 18. — P. 1179—1182.
30. Benouali S., Sarda N., Gharib A. et al.//C.R. Acad. Sci. III. — 1993. — Vol. 316. — P. 524—528.
31. Bernard M., Guerlotte J., Cogne M. et al.//C.R. Seances. Soc. Biol. Fil. — 1993. — Vol. 187. — P. 69—76.
32. Cassone V.M., Warren W.S., Brooks D.S. et al.//J. Biol. Rhythms. — 1993. — Vol. 8. — P. 73—81.
33. Clemons A.A., Geffen J.F. et al.//J. Pineal Res. — 1996. — Vol. 20. — P. 21—23.
34. Hardeland R., Reiter R.J., Poeggeler B. et al.//Neurosci. Biobehav. Rev. — 1993. — Vol. 17. — P. 347—357.
35. Ilnerova H., Buresova M., Nedvidkova J. et al.//Brain. Res. — 1993. — Vol. 626. — P. 322—326.
36. Koster-van-Hoffen G.C., Mirmiran M., Bos N.P. et al.//Neurobiol. Aging. — 1993. — Vol. 14. — P. 565—569.
37. Leone M., Bussone G.//Cephalalgia. — 1993. — Vol. 13. — P. 309—317.
38. Lissoni P., Bami S., Ardizzoia A. et al.//Cancer. — 1994. — Vol. 73. — P. 699—701.
39. Lissoni P., Bami S., Tancini G. et al.//Oncology. — 1993. — Vol. 50. — P. 399—402.
40. Lopez-Gonzalez M.A., Calvo J.R., Segura J.J. et al.//Biotechnol. Ther. — 1993. — Vol. 4. — P. 253—262.
41. McElhinney D.B., Hoffman S.J., Robinson W.A. et al.//J. Invest. Dermatol. — 1994. — Vol. 102. — P. 258—259.
42. Ozata M., Bulur M., Bingol N. et al.//J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1877—1881.
43. Pevet P.//Contracept. Fertil. Sex. — 1993. — Vol. 21. — P. 727—732.
44. Pickard G.E., Tang W.X.//Brain-Res. — 1993. — Vol. 627. — P. 141—146.
45. Pierpaoli W., Regelson W.//Nat'l. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 787—791.
46. Saarela S., Reiter R.J.//Life Sci. — 1994. — Vol. 54. — P. 295—311.
47. Sandyk R.//Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 62. — P. 65—74.
48. Sandyk R.//Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 65. — P. 83—90.
49. Sandyk R.//Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 63. — P. 137—140.
50. Sandyk R., Anastasiadis P.G., Anninos P.A. et al.//Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 62. — P. 89—96.
51. Sandyk R., Kanofsky J.D.//Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 64. — P. 195—201.
52. Sandyk R., Kay S.P.R., Gillman M.A.//Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 64. — P. 203—207.
53. Sandyk R., Tsagas N., Anninos P.A.//Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 63. — P. 125—135.
54. Siuciak J.A., Dubocovich M.L.//Cell/ Mol. Neurobiol. — 1993. — Vol. 13. — P. 193—202.
55. Song Y., Poon A.M., Lee P.P. et al.//J. Pineal. Res. — 1993. — Vol. 15. — P. 153—160.
56. Tzischinsky O., Shlithner A., Lavie P.//J. Biol. Rhythms. — 1993. — Vol. 8. — P. 199—209.
57. Wiechmann A.F., Wirsig-Wiechmann C.R.//Brain. Behav. Evol. — 1994. — Vol. 43. — P. 26—33.
58. Zatz M., Lange G.D., Rollag M.D.//Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266. — P. 50—58.

Поступила 06.02.99.