

МЕЛАТОНИН –

АДАПТОГЕН С МУЛЬТИМОДАЛЬНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ

В статье рассматриваются мультимодальные возможности лекарственного препарата мелатонина Мелаксен[®], в т. ч. адаптогенное, биоритмогенное, снотворное, геропротективное, иммуностимулирующее, антиоксидантное действие. Определена роль мелатонина в лечении различных заболеваний центральной нервной системы. Приведены результаты собственных исследований организации суточной ритмики мозговой гемодинамики при возникновении хронической ишемии мозга и рекомендованные схемы терапии десинхроноза, лежащего в основе нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова:

мелатонин
биологические ритмы
десинхроноз

Мелатонин, гормон эпифиза, регулятор суточных ритмов, был открыт в 1958 г. А.Б. Лернером. С этого времени детально изучены основные этапы биосинтеза мелатонина из триптофана через синтез серотонина (рис. 1), а также временная динамика его образования с высоким уровнем гормона в течение ночи и низким уровнем в течение дня. Максимальный уровень мелатонина в крови наблюдается между 24 ч ночи и 5 ч утра. Вырабатывается мелатонин в нервной системе пинеалоцитами, клетками эпифиза (шишковидной железы), от которого он поступает в гипоталамус и осуществляет ритмическую регуляцию работы внутренних органов, в т. ч. гонад, зависящую от уровня освещенности [1, 9, 12].

В последующие годы было установлено, что, кроме шишковидной железы, существуют т. н. экстрапинеальные источники синтеза мелатонина, к которым относятся энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта (ЕС-клетки), являющиеся основным депо серотонина (до 95% всего эндогенного серотонина) – предшественника мелатонина [18, 19, 22]. К нейроэндокринным клеткам, синтезирующим мелатонин, также относятся клетки воздухоносных путей, легких, коркового слоя почек, надпочечников, подпеченочной капсулы, параганглиев, яичников, эндометрия, предстательной железы, плаценты, желчного пузыря и внутреннего уха. Кроме того, обнаружен синтез мелатонина и в неэндокринных клетках: тучных, лимфоцитах, тромбоцитах, эозинофильных лейкоцитах, в тимусе, поджелудочной железе, сетчатке глаза, эндотелиальных клетках.

В настоящее время известны мембранные и ядерные рецепторы к мелатонину. Мембранные рецепторы представлены двумя типами: MTNR1A (MT1), экспрессирующийся на клетках передней доли гипофиза и супрахиазмальных ядрах гипоталамуса, а также во многих периферических органах, и MTNR1B (MT2), экспресси-

рующийся в других участках мозга, в сетчатке и в легких [28, 29, 36, 40]. Эти рецепторы относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками, и действуют через Gai-белок, снижая уровень цАМФ. Недавно открытые ядерные рецепторы мелатонина относятся к подсемейству RZR/ROR-ретиноидных рецепторов, через которые, как предполагают, опосредуются иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты мелатонина.

Мелатонин не накапливается, поэтому важно, чтобы ежедневная его выработка была в достаточном количестве. Для синтеза мелатонина организму необходимо оптимальное количество триптофана, углеводов, витаминов B6 и кальция. Выработку мелатонина в кишечнике можно стимулировать. Голодание раз в неделю, занятия спортом способствуют синтезу мелатонина [48]. Факторы, влияющие на уровень эндогенного мелатонина, представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Факторы, определяющие уровень мелатонина

Уровень мелатонина	повышают	Темнота ночью, триптофан, никотиновая кислота (вит. B3), пиридоксин (вит B6), кальций, магний, антидепрессанты (ингибиторы моноаминоксидазы), легкая закуска на ночь, медитация, рацион с пониженной калорийностью
	снижают	Ночной свет, высокие дозы витамина B12, кофеин (кофе, чай, кока-кола), курение, парацетамол, прозак, дексаметазон, нестероидные противовоспалительные средства (в т. ч. аспирин), бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, алкоголь, выпитый около 19 ч

В результате проведенных исследований с момента открытия А.Б. Лернером гормона «ночи», мелатонина, до настоящего времени определены его основные функции на уровне организма: регуляция деятельности нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, пищеварительного тракта, контроль за периодичностью сна, адаптацией при смене часовых поясов, сезонной ритмикой, замедление процессов старения. На клеточном уровне показаны выраженный антиоксидантный, антимутагенный, антиапоптотический, нейропротекторный, противоишемический эффекты, которые были подтверждены в ряде клинических исследований [27, 30, 33, 41].

Физиологическая роль и значение мелатонина в организме огромны. Являясь нейрогормоном, мелатонин взаимодействует с другими гормонами гипофиза, такими как гонадотропин, кортикотропин, тиротропин, соматотропин, тормозя их секрецию. «Вмешательство» мелатонина в их синтез обеспечивает нормальную работу половых желез, надпочечников, щитовидной железы и других органов и систем.

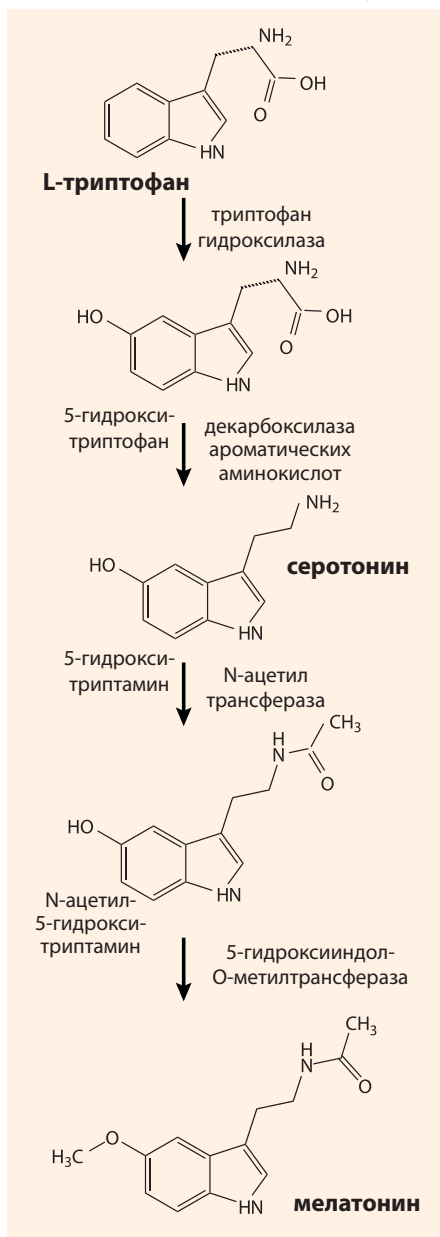
Имеются экспериментальные данные о том, что мелатонин повышает уровень гамма-аминомасляной кислоты, основного тормозящего нейротрансмиттера в ЦНС, а также серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, снижение которых имеет значение при развитии тревожных и депрессивных состояний [2–4].

Имеются работы, свидетельствующие о выраженном антиоксидантном эффекте мелатонина, который нейтрализует разрушительные последствия окислительных процессов как на уровне самой клетки, так и в клеточном ядре [30]. Механизм антиоксидантного действия мелатонина заключается в связывании свободных радикалов и активации защитного фактора – глутатионпероксидазы, тем самым предотвращая повреждения ДНК, клеточных белков и липидов мембран.

Мелатонин относится к геропротективным веществам, т. е. средствам против старения. Установлена связь между степенью возрастной инволюции эпифиза и старением тканей организма [2, 3]. Кроме того, известно, что при старении снижается степень иммунологической защиты, а мелатонин, как было показано в научных экспериментах, обладает иммуномодулирующей активностью [8, 26, 38]. Участвуя в регуляции функции тимуса и щитовидной железы, мелатонин повышает активность Т-клеток и фагоцитов, обеспечивая тем самым контроль над канцерогенезом, особенно при онкологическом процессе в молочной и предстательной железах [20, 35, 42, 46]. Обнаружено, что мелатонин подавляет клеточную пролиферацию, усиливая экспрессию молекул адгезии, модулируя иммунный ответ и оказывая прямой цитотоксический эффект на опухолевые клетки [38].

Но самый мощный и значимый эффект мелатонина – это адаптогенный, антистрессорный, в т. ч. при нарушении цикла «сон – бодрствование», связанный со сменной

Рисунок 1. Синтез мелатонина
(цит. по В.Н. Анисимову, И.А. Виноградовой. *Старение женской репродуктивной системы и мелатонин*, 2008)



нарушение хода суточных «часов» организма и биоритмов. Бессонница и недосыпание уступают место здоровому и глубокому сну, который снимает усталость и раздражительность. Во время спокойного глубокого сна в организме нормализуется работа всех внутренних органов и систем, расслабляются мышцы, отдыхает нервная система, мозг успевает переработать накопленную за день информацию. С нарушением режима выработки мелатонина связаны расстройства циркадных ритмов и такие состояния, как синдром смены часового пояса (джет-лаг синдром); бессонница, обусловленная сменным графиком работы; бессонница выходного дня; синдром задержки

работой, частыми перелетами и сменой часовых поясов [25, 39]. Существует гипотеза, что мелатонин входит в систему защиты организма от неблагоприятных воздействий, и поэтому нарушение его синтеза может быть причиной и маркером патологических изменений. Согласно многочисленным наблюдениям гормон стабилизирует деятельность различных эндокринных систем, дезорганизованных стрессом, в т. ч. устраняет избыточный стрессовый адреналовый гиперкортицизм.

Одним из основных действий мелатонина является регуляция сна. Мелатонин – основной компонент пейсмейкерной системы организма [1, 9, 31, 32]. Он принимает участие в создании циркадного (циркадианного) ритма: мелатонин непосредственно воздействует на клетки и изменяет уровень секреции других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых зависит от времени суток.

Роль мелатонина в суточной и сезонной ритмичности, режиме «сон – бодрствование» на сегодняшний день не вызывает сомнений [21, 23, 24, 34]. Существует гипотеза, что мелатонин играет роль в открытии «ворот сна», в торможении режимов бодрствования, а не в прямом воздействии на сомногенные структуры головного мозга [1–4].

При старении активность эпифиза снижается, поэтому количество мелатонина уменьшается, сон становится поверхностным и беспокойным, возможна бессонница. Мелатонин способствует устранению бессонницы, предотвращает

фазы сна и др. Кроме того, было показано, что в основе ряда соматических заболеваний также лежит нарушение циркадных ритмов и синтеза мелатонина [5, 6, 33]. Прежде всего, речь идет о гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и нарушении мозгового кровообращения, при которых возникают явления десинхроноза – нарушения суточного ритма физиологических показателей в сердечно-сосудистой, пищеварительной системах и мозговой гемодинамике [5, 6, 14–16].

Мелатонин – основной компонент пейсмейкерной системы организма. Он принимает участие в формировании циркадианного ритма, изменяя уровень секреции других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых зависит от времени суток

Нами были изучены циркадианные ритмы мозговой гемодинамики здоровых людей и больных хронической ишемией мозга различной степени выраженности с помощью ультразвуковой доплерографии. В результате предпринятых исследований была показана роль внешнего (относительно внешнего датчика времени – времени суток) и внутреннего (межполушарного) десинхроноза в клиническом течении и проявлениях хронической ишемии мозга. Проведенное лечение больных хронической ишемией мозга мелатонином в дозе 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в течение 1 мес. привело не только к улучшению самочувствия, нормализации сна, повышению уровня бодрости, физической активности, уменьшению головных болей, шума в голове, головокружения, но и к синхронизации циркадианных ритмов мозговой гемодинамики у 60% пациентов, причем эта положительная динамика сохранялась до 6–8 мес. после проведенной терапии. Даны рекомендации о включении мелатонина в схемы комплексного лечения больных ишемическими заболеваниями головного мозга при сезонных (весна – осень) ухудшениях самочувствия и декомпенсациях мозгового кровообращения [14–16].

Последние годы в литературе обсуждается возможность использования мелатонина в качестве ноотропного препарата, в частности при патологически измененной познавательной деятельности мозга, например при болезни Альцгеймера [3, 31, 37, 43–45, 47]. Через механизмы нейропротекции мелатонин противодействует запуску процессов апоптоза и дегенерации нейроцитов. По данным ряда исследователей, мелатонин способен ослаблять мнестические нарушения, улучшать сенсорное восприятие, ликвидировать дисритмические проявления, сопутствующие и другим органическим поражениям головного мозга [2–4].

Мелаксен® – один из трех зарегистрированных на территории РФ лекарственных средств, действующим веществом которых является мелатонин, различающихся между собой дозировкой и периодом полувыведения из организма. Оригинальный препарат Мелаксен® фирмы Unipharm Inc. (США) содержит 3 мг мелатонина в 1 таб.,

имеет незначительное количество вспомогательных веществ (кальция гидрофосфат, целлюлозу микрокристаллическую, магния стеарат), что обеспечивает минимум побочных явлений; период полувыведения составляет 1 ч. В январе 2015 г. ОАО «Нижфарм» (Россия) зарегистрировало препарат под названием Меларена, содержащий в 1 таб. 3 мг мелатонина и дополнительные вспомогательные средства (кроскармеллоза натрия, повидон К 25, кремния диоксид коллоидный, тальк, кальция стеарат). В 2010 г. компанией «Ипсен Фарма» (Франция) на рынок мелатонинсодержащих препаратов был выведен мелатонин пролонгированного действия под торговым названием Циркадин®. Одна таблетка данного лекарственного средства содержит 2 мг мелатонина, а период полувыведения составляет 3,5–4 ч. Вспомогательные вещества представлены метакрилатом, этилакрилатом, кальцием гидрофосфатом, лактозой, кремния диоксидом, тальком и магния стеаратом.

В нашей стране Мелаксен® является наиболее изученным мелатонином в разных аспектах, и прежде всего при неврологических заболеваниях [2, 6, 7, 10, 11–13, 14, 17, 32].

Недавние исследования мелатонина (Мелаксен®), проведенные на базе ряда российских клиник, подтвердили его эффективность и высокую безопасность в лечении нарушений сна у пациентов разных возрастных групп и с различными сопутствующими заболеваниями. Было установлено нормализующее влияние терапии препаратом Мелаксен® не только на нарушения сна, но и на интеллектуально-мнестические функции пациентов, что выражалось в повышении ясности сознания, улучшении памяти на текущие события, повышении социальной активности. В психоэмоциональной сфере наблюдалось снижение эмоциональной лабильности и тревожности, улучшение настроения, уменьшение чувства усталости. В недавнем (2012 г.) многоцентровом российском исследовании эффективности и безопасности Мелаксена при лечении инсомнии у 2 062 пациентов с хронической ишемией мозга, проведенном под руководством Я.И. Левина с соавт., использовались стандартные рекомендованные дозы мелатонина 3 мг, который назначался за 40 мин до сна в течение 24 дней. Оценка состояния пациентов проводилась до начала приема препарата, через 14 и 24 дня

По данным ряда исследователей, мелатонин способен ослаблять мнестические нарушения, улучшать сенсорное восприятие, ликвидировать дисритмические проявления, сопутствующие органическим поражениям головного мозга

лечения. Для определения эффективности лекарственного препарата использовались: балльная шкала субъективных характеристик сна, анкета скрининга апноэ во сне, Эпвортская шкала сонливости, госпитальная шкала тревоги и депрессии. На фоне приема Мелаксена было отмечено достоверное увеличение показателей по шкале балльной оценки субъективных характеристик сна, существенно

уменьшилось число больных с частыми ночными пробуждениями, длительным засыпанием, коротким ночным сном, плохим качеством утреннего пробуждения, множественными и тревожными сновидениями и недовольным качеством своего сна. Сделан вывод, что Мелаксен® в дозе 3 мг/сут перед сном эффективен в условиях амбулаторной и стационарной практики, хорошо переносится пациентами с хронической ишемией мозга и инсомнией и не вызывает проблем в комплексной терапии. Следует указать преимущество Мелаксена перед другими мелатонинами – он отпускается без рецепта врача, что также указывает на высокую безопасность препарата.

Таким образом, вся история мелатонина с момента его открытия до современных многоцентровых клинических исследований мелатонинсодержащих препаратов демонстрирует многогранные возможности этого универсального адаптогена. Препарат мелатонина Мелаксен® продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при различных нарушениях сна независимо от их генеза, дезорганизации суточных ритмов, расстройствах адаптации при стрессе, быстрой смене часовых поясов, при сменной работе и в комплексной терапии пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, сердца, язвенной болезнью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине. *РМЖ*, 2006. 14, 4. С. 269-273.
2. Арушанян Э.Б. Хронофармакология на рубеже веков. Ставрополь: Изд. СГМА, 2005. 576 с.
3. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и нарушения познавательной деятельности головного мозга. *РМЖ*, 2006. 14, 9, 673-678.
4. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая топология. *РМЖ*, 2006. 14, 23. С. 1657-1663.
5. Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 192 с.
6. Заславская Р.М., Шакирова А. Н. Мелатонин (мелаксен) в лечении артериальной гипертонии. *Практикующий врач*, 1, 2006. С. 10-17.
7. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. Под ред. проф. Левина Я.И. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. 116 с.
8. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: Изд-во ДЕАН, 2005. 144 с.
9. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Медпрактика-М, 2004. 308 с.
10. Левин Я. И. Мелатонин (Мелаксен®) в терапии инсомнии. *РМЖ*, 2005. 13, 7. С. 498-500.
11. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Райхлин Н.Т. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина*, 2006, 1. 5-11.
12. Мелатонин: перспективы применения в клинике. Под ред. С.И. Рапопорта. М.: ИМА Пресс, 2012. 175.
13. Мусина Н.Э., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Родионов О.Н. Коррекция биоритмов мелатонином у летного состава. *Росс. Мед. Журнал*, 2005, 6. С. 37-39.
14. Нестерова М.В. Хронобиологические подходы к диагностике и хронокоррекция недостаточности мозгового кровоснабжения у больных пожилого возраста: методические рекомендации. Екатеринбург, 2001, 25.
15. Нестерова М.В. Циркадианная организация мозговой гемодинамики в норме и при развитии цереброваскулярной патологии: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Пермь, 2002, 37.
16. Нестерова М.В., Оранский И.Е. Биологические ритмы мозговой гемодинамики. Екатеринбург: «СВ-96», 2002, 151.
17. Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата Мелаксен® фирмы Юнифарм-США при лечении инсомний. *Лечащий врач*, 1999, 1.
18. Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol* 2005; 15:427-431.
19. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. London, Chapman & Hall, 1995.
20. Bartsch C, Bartsch H, Karasek M. Melatonin in clinical oncology. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (suppl 1): 30-38.
21. Baskett JJ, Broad JB, Wood PC et al. Does melatonin improve sleep in older people? A randomized crossover trial. *Age Ageing* 2003; 32:164-170.
22. Bergiannaki JD, Soldatos CR, Paparrigopoulos TJ, Syrengelas M, Stefanis CN. Low and high melatonin excretors among healthy individuals. *J Pineal Res* 1995; 18: 159-164.
23. Brzezinsky A., Vangel M.G., Wurtman R.J. et al. Effects of endogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9:41-50.
24. Buscemi N., Vansermeer B., Hooton N. et al. Efficacy and safety of endogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 385-393.
25. Cardinali D.P., Brusco L.L., Perez Lloret S., Furio A.M. Melatonin in sleep disorders and jet-lag. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (suppl 1): 9-13.
26. Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.J., Reiter R.J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005; 27: 189-200.
27. Dai J., Inscho E.W., Yuan L., Hill S.M. Modulation of intracellular calcium and calmodulin by melatonin in MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res* 2002; 32:112-119.
28. Dubocovich M.L., Cardinali D.P., Delagrèze P. et al. Melatonin receptors. In *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*, 2nd edition, IUPHARMedia, London, UK, 2000, pp.270-277.
29. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:97-108.
30. Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neurobiol* 1991; 32: 804-812.
31. Ferrari E., Arcaini A., Gornati R. et al. Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp Gerontol* 2000; 35: 1239-1250.
32. Karasek M., Reiter R.J., Cardinali D.P., Pawlikowski M. The future of melatonin as a therapeutic agent. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (suppl 1): 118-121.
33. Karasek M. Melatonin in human physiology and pathology. In *Frontiers in Chronobiology Research*, F Columbus (ed). Hauppauge, NY, Nova Science, 2006, pp. 1-43.
34. Kunz D, Mahlberg R, Muller C, Tilmann A, Bes F. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 128-134.
35. Moretti R.M., Montagnani Marelli M., Motta M., Limonta P. Oncostatic activity of a thiazolidinedione derivative on human androgen-dependent prostate cancer cell. *Int J Cancer* 2001; 92: 733-737.
36. Nosjean O., Ferro M., Coge F. et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinine reductase 2. *J Biol Chem* 2000; 275: 31311-31317.
37. Pacchierotti C., Lapichino S., Bossini L., Pieraccini F., Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 18-32.
38. Pandi-Perumal S.R., Esquifino A.L., Cardinali D.P., Miller S.C., Maestroni G.J.M. The role of melatonin in immunoenhancement: potential application in cancer. *Int J Exp Pathol* 2006; 87 :81-87.
39. Pandi-Perumal S.R., Seils L.K., Kayumov L., Ralph M.R., Lowe A., Moller H., Swaab D.F. Senescence, sleep, and circadian rhythms. *Aging Res Rev* 2002; 1: 559-604.
40. Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R., Slaugenhaupt S.A., Gusella J.F. Molecular characterization of second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel 1 b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8734-8738.
41. Sainz R.M., Mayo J.C., Rodriguez, Tan D.X., Lopez-Burillo S., Reiter R.J. Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60 :1407-1426.
42. Sanchez-Barcelo E.J., Cos S., Mediavilla D., Martinez-Campa G., Alonso-Gonzalez C. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res* 2005; 38: 217-222.
43. Savaskan E., Ayoub M.A., Ravid R. et al. Reduced hippocampal MT2 melatonin receptor expression in Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005; 38: 10-16.
44. Savaskan E., Olivieri G., Meier F. et al. Increased melatonin la-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. *J Pineal Res* 2002; 31: 59-62.
45. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni M.J.G., Esquifino A., Harderland R., Cardinali D.P. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicity Res* 2005; 7: 293-318.
46. Vijayalaxmi, Thomas R.C., Reiter R.J., Herman T.S. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2575-2601.
47. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005; 38: 145-152.
48. Интернет-источник <http://melatonins.ru/>.